

## **Imbruvica (ibrutinib): Nye foranstaltninger til risikominimering, herunder anbefalinger om dosisændring, på baggrund af den øgede risiko for alvorlige kardielle hændelser**

Kære sundhedsperson,

Janssen-Cilag International NV vil efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Lægemiddelstyrelsen gerne informere om følgende:

### **Resumé**

- Ibrutinib øger risikoen for fatale og alvorlige kardielle arytmier og hjertesvigt.
- Ældre patienter, patienter med ECOG-performancestatus (Eastern Cooperative Oncology Group) på  $\geq 2$  eller med kardielle komorbiditeter kan have større risiko for kardielle hændelser, herunder pludselige kardielle hændelser med dødelig udgang.
- Der skal gennemføres en klinisk evaluering af hjerteanamnese og hjertefunktion, inden behandling med ibrutinib påbegyndes.
- For patienter med risikofaktorer for kardielle hændelser skal benefit/risk-forholdet vurderes, før behandling med Imbruvica påbegyndes. Alternativ behandling kan overvejes.
- Patienterne skal monitoreres nøje under behandlingen for tegn på forværring af hjertefunktionen og håndteres klinisk, hvis sådanne tegn skulle opstå.
- Ibrutinib skal tilbageholdes ved ny forekomst eller forværring til grad 2 hjertesvigt eller kardielle arytmier grad 3. Behandlingen kan genoptages i henhold til de nye anbefalinger om dosisændring (detaljer nedenfor).

### **Baggrund for denne sikkerhedsinformation**

Ibrutinib er indiceret:

- som monoterapi til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktært mantle-celle-lymfom (MCL).
- som monoterapi eller i kombination med rituximab eller obinutuzumab eller venetoclax til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi (CLL).
- som monoterapi eller i kombination med bendamustin og rituximab (BR) til behandling af voksne patienter med CLL, som har fået mindst én tidligere behandling.
- som monoterapi til behandling af voksne patienter med Waldenströms makroglobulinæmi (WM), som har fået mindst én tidligere behandling, eller som førstelinje-behandling til patienter, for hvem kemo-immunterapi ikke er egnet. Ibrutinib i kombination med rituximab er indiceret til behandling af voksne patienter med WM.

Vurdering af data fra puljen af randomiserede kliniske forsøg (RCT) med ibrutinib viste en næsten 5 gange højere crude incidens af pludselig hjertedød, pludselig død eller hjertedød i ibrutinib-armen (11 tilfælde; 0,48 %) versus komparatorarmen (2 tilfælde; 0,10 %). Efter justering for eksponering, blev der observeret en fordobling i incidensraten (EAIR, udtrykt som antal forsøgspersoner med hændelser divideret med patientmåneder med risiko) af hændelser med

pludselig hjertedød, pludselig død eller hjertedød i ibrutinib-armen (0,0002) versus komparatorarmen (0,0001).

Baseret på en vurdering af tilgængelige data om ibrutinibs kardielle toksicitet er yderligere foranstaltninger med henblik på minimering af hjerterisikoen blevet implementeret i produktinformationen. Ældre patienter, patienter med ECOG-performancestatus (Eastern Cooperative Oncology Group) på  $\geq 2$  eller med kardielle komorbiditeter kan have større risiko for hændelser, herunder pludselige kardielle hændelser med dødelig udgang.

Der skal gennemføres en passende klinisk evaluering af hjertereanamnese og hjertefunktion, inden behandling med Imbruvica påbegyndes. Patienterne skal monitoreres nøje under behandlingen for tegn på klinisk forværring af hjertefunktionen og håndteres klinisk, hvis sådanne tegn skulle opstå. Yderligere evaluering (f.eks. EKG, ekkokardiogram) bør overvejes som indiceret for patienter, hvor der er kardiovaskulære bekymringer.

For patienter med relevante risikofaktorer for kardielle hændelser skal benefit/risk-forholdet vurderes nøje, før behandling med Imbruvica påbegyndes. Alternative behandlinger kan overvejes.

Pkt. 4.4 i produktresuméet er blevet opdateret i overensstemmelse hermed, og hjertestop er tilføjet som en bivirkning i pkt. 4.8 i produktresuméet – se [Imbruvica, INN-ibrutinib \(europa.eu\)](#).

Derudover har indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) gennemgået kliniske data for patienter, der oplevede kardielle hændelser af grad 3+, og vurderet, hvorvidt toksiciteter vendte tilbage igen hos patienter, som fik reduceret dosis af Imbruvica, over for patienter, som ikke fik reduceret dosis efter disse toksiciteter. Analyserne indikerer en lavere forekomst af tilbagevendende kardielle hændelser hos patienter, som fik reduceret dosis af Imbruvica, sammenlignet med dem, der ikke fik reduceret deres dosis af Imbruvica.

På baggrund af dette bliver pkt. 4.2 i EU-produktresuméet opdateret med nye anbefalinger, som følger:

Behandling med Imbruvica skal tilbageholdes ved ny forekomst eller forværring til grad 2 af hjertesvigt eller kardielle arytmier af grad 3. Når toksicitetssymptomerne er mildnet til grad 1 eller baseline (bedring), genoptages behandling med Imbruvica ved den anbefalede dosis i henhold til tabellen nedenfor:

| Hændelser                     | Forekomst af toksicitet | Ændring af MCL-dosis efter bedring         | Ændring af CLL- / WM-dosis efter bedring   |
|-------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Hjertesvigt af grad 2         | Første                  | Start igen med 420 mg dagligt              | Start igen med 280 mg dagligt              |
|                               | Anden                   | Start igen med 280 mg dagligt              | Start igen med 140 mg dagligt              |
|                               | Tredje                  | seponer Imbruvica                          |                                            |
| Kardielle arytmier af grad 3  | Første                  | Start igen med 420 mg dagligt <sup>†</sup> | Start igen med 280 mg dagligt <sup>†</sup> |
|                               | Anden                   | seponer Imbruvica                          |                                            |
| Hjertesvigt af grad 3 eller 4 | Første                  | seponer Imbruvica                          |                                            |
| Kardielle arytmier af grad 4  |                         |                                            |                                            |

<sup>†</sup> Vurder benefit/risk-forholdet, før behandlingen genoptages.

Anbefalede modifikationer af dosis for ikke-kardielle hændelser (non-hæmatologisk toksicitet af grad  $\geq 3$ , neutropeni af grad  $\geq 3$  med infektion eller feber eller hæmatologiske toksiciteter af grad 4) forbliver generelt uændret, med tilføjelsen af følgende fodnote i tabellen: "Når behandlingen genoptages, skal den genstartes med den samme eller lavere dosis baseret på en vurdering af benefit/risk-forholdet. Hvis toksiciteten forekommer igen, skal den daglige dosis reduceres med 140 mg."

### ***Indberetning af bivirkninger***

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

### ***Kontakt til virksomheden***

Hvis I har spørgsmål, er I velkomne til at kontakte Janssens kundecenter MICS (Medical Information and Customer Service). E-mail: [jacdk@its.inj.com](mailto:jacdk@its.inj.com) eller telefon 4594 8282 (omstillingen; bed om at tale med "medicinsk information"). Sms: 9375 3607.

Med venlig hilsen,

Janssen-Cilag A/S



Mette Rebien  
Medical Affairs Lead