

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

03 Novembre 2022

Imbruvica (ibrutinib): Nuove misure di minimizzazione del rischio, che comprendono raccomandazioni relative alla modifica della dose, dovute ad un aumentato rischio di eventi cardiaci gravi

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

Janssen-Cilag International NV, in accordo con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desidera informarLa di quanto segue:

Riassunto

- **Ibrutinib aumenta il rischio di aritmie cardiache ed insufficienza cardiaca gravi e fatali.**
- **I pazienti di età avanzata, con ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status ≥ 2 o con comorbidità cardiache, possono presentare un rischio maggiore di eventi cardiaci, inclusi eventi cardiaci fatali improvvisi.**
- **Prima di iniziare il trattamento con ibrutinib, deve essere effettuata una valutazione clinica dell'anamnesi e della funzione cardiaca.**
- **Nei pazienti che presentano fattori di rischio per eventi cardiaci, devono essere valutati i benefici e rischi prima di avviare il trattamento con Imbruvica; deve essere valutato un trattamento alternativo.**
- **I pazienti devono essere monitorati attentamente durante il trattamento per valutare i segni di deterioramento della funzione cardiaca ed essere gestiti clinicamente nel caso in cui si verifichino.**
- **Ibrutinib deve essere sospeso a seguito di qualsiasi nuova manifestazione o peggioramento di insufficienza cardiaca di grado 2 o aritmie cardiache di grado 3. Il trattamento può essere ripreso seguendo le nuove raccomandazioni relative all'aggiustamento della dose (le informazioni dettagliate sono riportate di seguito).**

Informazioni sugli aspetti di sicurezza

Ibrutinib è indicato:

- In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con linfoma mantellare (MCL) recidivato o refrattario.
- In monoterapia o in associazione con rituximab oppure obinutuzumab o venetoclax per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (CLL) precedentemente non trattata.
- In monoterapia o in associazione a bendamustina e rituximab (BR) per il trattamento di pazienti adulti con CLL che hanno ricevuto almeno una precedente terapia.
- In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con macroglobulinemia di Waldenström (WM) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o in prima linea per i pazienti per i quali una chemio-immunoterapia non è appropriata. Ibrutinib in associazione con rituximab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con WM.

La valutazione del pool di dati derivanti dagli studi clinici randomizzati di ibrutinib ha mostrato un'incidenza grezza di morte cardiaca improvvisa, morte improvvisa o morte cardiaca circa 5 volte superiore nel braccio di ibrutinib (11 casi; 0,48%) rispetto al braccio di confronto (2 casi; 0,10%). A seguito dell'aggiustamento in base all'esposizione, è stato osservato un aumento di 2 volte del tasso di incidenza (EAIR, espresso come di numero di soggetti con eventi diviso per i mesi a rischio per paziente) di eventi di morte cardiaca improvvisa, morte improvvisa o morte cardiaca nel braccio di ibrutinib (0.0002) rispetto al braccio di confronto (0.0001).

In base alla valutazione dei dati disponibili sulla tossicità cardiaca di ibrutinib, sono state implementate ulteriori misure per minimizzare il rischio cardiaco nelle informazioni di prodotto. I pazienti di età avanzata, con ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status ≥ 2 o con comorbidità cardiache, possono presentare un rischio maggiore di eventi, inclusi eventi cardiaci fatali improvvisi.

Prima di iniziare il trattamento con Imbruvica, deve essere effettuata un'appropriate valutazione clinica dell'anamnesi e della funzione cardiaca. I pazienti devono essere attentamente monitorati durante il trattamento per valutare i segni di deterioramento clinico della funzione cardiaca e gestirli clinicamente nel caso in cui si verifichino. Considerare ulteriori valutazioni (es. ECG, ecocardiogramma) come indicato per i pazienti con problemi cardiovascolari.

Per i pazienti che presentano importanti fattori di rischio per eventi cardiaci, valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio prima di avviare il trattamento con Imbruvica; si deve valutare un trattamento alternativo.

Il paragrafo 4.4 del RCP è stato aggiornato di conseguenza e l'arresto cardiaco è stato inserito come reazione avversa nel paragrafo 4.8 del RCP – vedere <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica/product-information-section>.

Inoltre, il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha rivisto i dati clinici dei pazienti che hanno manifestato eventi cardiaci di Grado ≥ 3 , e valutato se la tossicità fosse ricorrente nei pazienti che hanno ridotto la dose di Imbruvica rispetto ai pazienti che non hanno ridotto la dose a seguito di tali tossicità. Le analisi indicano un'incidenza minore di ricorrenza di eventi cardiaci nei pazienti che hanno ridotto la dose di Imbruvica rispetto a coloro che non hanno ridotto la dose.

Su questa base, il paragrafo 4.2 del RCP europeo è stato aggiornato con le nuove raccomandazioni riportate di seguito:

La terapia con Imbruvica deve essere sospesa in caso di qualsiasi nuova manifestazione o peggioramento di insufficienza cardiaca di grado 2 o aritmie cardiache di grado 3. Una volta che i sintomi della tossicità sono regrediti a grado 1 o al basale (risoluzione), riprendere il trattamento con Imbruvica con la dose raccomandata indicata nella tabella sottostante:

Eventi	Comparsa della tossicità	MCL: modifiche della dose dopo risoluzione	CLL/WM: modifiche della dose dopo risoluzione
Insufficienza cardiaca di grado 2	Prima	riprendere con 420 mg al giorno	riprendere con 280 mg al giorno
	Seconda	riprendere con 280 mg al giorno	riprendere con 140 mg al giorno
	Terza	interrompere Imbruvica	
Aritmie cardiache di grado 3	Prima	riprendere con 420 mg al giorno [†]	riprendere con 280 mg al giorno [†]
	Seconda	interrompere Imbruvica	
Insufficienza cardiaca di grado 3 o 4	Prima	interrompere Imbruvica	
Aritmie cardiache di grado 4			

[†] Valutare il rischio- beneficio prima di riprendere il trattamento.

Le modifiche della dose raccomandata per gli eventi non cardiaci (tossicità non ematologica di grado ≥ 3 , neutropenia di grado ≥ 3 con infezione o febbre, o tossicità ematologiche di grado 4) rimangono sostanzialmente le medesime con la sola aggiunta della seguente nota in calce alla tabella: "Quando il trattamento viene ripreso, usare la stessa dose o la dose minore in base alla valutazione del rischio-beneficio. Se la tossicità è ricorrente, ridurre la dose giornaliera di 140 mg".

Invito alla segnalazione

Gli operatori sanitari devono segnalare le sospette reazioni avverse associate all'uso di Imbruvica in conformità con il sistema nazionale di segnalazione spontanea:

Agenzia Italiana del Farmaco sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (<https://www.aifa.gov.it>) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.