

Ohutuslane teabekiri

Lugupeetud tervishoiutöötaja,

Koostöös Ravimiametiga soovib Accord teid teavitada, et:

hiljutistes kliinilistes uuringutes täheldati suuremuse suurenemist bendamustiini kasutamisel kinnitamata näidustusel või kinnitamata kombinatsioonravi korral. Letaalne toksilisus oli peamiselt seotud (oportunistlike) infektsioonidega, kuid esines ka letaalsed kardio-, neuro- ja respiratoorset toksilisust.

Ravimi väljakirjutamisel tuleb meeles pidada järgmist:

- Bendamustiini kasutamisel on esinenud rasked ja letaalsed infektsioonid, sh bakteriaalsed (sepsis, pneumoonia) ja oportunistlikud infektsioonid, nt *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia (PJP), varicella zoster viiruse (VZV) ja tsütomegaloviiruse (CMV) infektsioon;
- B-hepatiidi reaktivatsiooni on esinenud patsientidel, kes on viiruse kroonilised kandjad. Mõned juhtumid lõppesid ägeda maksapuudulikkusega või letaalselt;
- Ravi bendamustiiniga võib põhjustada pikaajalist lümfotsütopeeniat (<600 rakku/ μ l) ja madalat CD4-positiivsete T-rakkude (abistaja T-rakk) arvu (<200 rakku/ μ l), mis võib kesta vähemalt 7...9 kuud pärast ravi lõppemist, eriti kui bendamustiini on kasutatud koos rituksimabiga. (Oportunistlike) infektsioonide suhtes on vastuvõtlikumad patsiendid, kellel pärast ravi bendamustiiniga esineb lümfopeenia ja madal CD4-positiivsete T-rakkude arv.

Ohutusprobleemi taust

Bendamustiin on näidustatud:

- Kroonilise lümfoidse leukeemia (Binet järgi B- või C- staadium) esmavaliku raviks patsientidel, kellel ei ole sobiv kasutada kombineeritud keemiaravi fludarabiiniga;
- Indolentsete mitte-Hodgkini lümfoomide monoterapiaks patsientidel, kelle haigus on progresseerunud ravi ajal rituksimabiga või rituksimabi sisaldava raviskeemiga või 6 kuu jooksul pärast sellist ravi;
- Hulgimüeloomi (Durie-Salmoni järgi II staadium progresseerumisega või III staadium) esmavaliku raviks koos prednisoniga üle 65 aasta vanustel patsientidel, kes ei vasta autoloogsete tüvirakkude siirdamise tingimustele ja kellel on diagnoosimise ajal kliiniliselt väljendunud neuropaatia, mis välistab talidomiidi või bortesomiibi sisaldava ravi kasutamise.

Hiljutistes kliinilistes uuringutes täheldati suuremuse tõusu bendamustiini (Levact®) kasutamisel kinnitamata näidustusel või kinnitamata kombinatsioonravi korral. Letaalne toksilisus oli peamiselt seotud (oportunistlike) infektsioonidega, kuid esines ka letaalsed kardio-, neuro- ja respiratoorseid toksilisusi.

Täpsemalt seostati kliinilises uuringus BRIGHT bendamustiini suuremuse tõusu ja ebasoodsa ohutusprofiiliga, kui seda kasutati kombinatsioonis rituksimabiga, võrreldes tavapärase rituksimabi sisaldava keemiaravi skeemiga [rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubiitsiin, vinkristiin ja prednisoloon (R-CHOP) või rituksimab, tsüklofosfamiid, vinkristiin ja prednisoloon (R- CVP)] indolentse mitte-Hodgkini lümfoomi (NHL) või mantelrakulise lümfoomi (MCL) esmaavaliku ravina. Kliinilises uuringus GALLIUM, kus uuriti eelnevalt ravimata follikulaarse lümfoomi ravi efektiivsust ja ohutust, seostati bendamustiini kombinatsiooni obinutusumabi või rituksimabiga kõrge surmajuhtude arvuga: 5,6% (19 patsienti) obinutusumab-bendamustiini rühmas ja 4,4% (15 patsienti) rituksimab-bendamustiini rühmas võrreldes 1,6...2% tsüklofosfamiid-doksorubiitsiin-vinkristiin-prednisoloon (CHOP)-rituksimab, CHOP-obinutusumab, tsüklofosfamiid-vinkristiin-prednisoloon (CVP)-rituksimab ning CVP-obinutusumab rühmadega. Lisaks sellele teatati möödunud aastal suurenenud suuremusest kliinilistes uuringutes, kus uuriti kroonilise lümfotsütaarse leukeemia (CLL) ja indolentse NHL-i ravi registreerimata (*off-label*) kombinatsiooniga bendamustiin-rituksimab-idelalisiib.

Lisaks sellele näitas Levact®i turuletulekujärgsete andmete analüüs ohusignaali oportunistlike infektsioonide sagenemise, lümfotsütoopenia (< 600 rakku/μl) ja madala CD4-positiivsete T-rakkude (abistaja T-rakk) arvu (< 200 rakku/μl) esinemise kohta, eriti kui bendamustiini kasutati koos rituksimabiga.

Levact®i (bendamustiini) ohutusuuringus tuvastati kokku 245 tsütomegaloviiruse (CMV) infektsiooni (5% letaalne), 206 varicella zoster viiruse (VZV) infektsiooni (1% letaalne), 79 Pneumocystis jirovecii pneumoonia (PJP) (42% letaalne) ja 42 B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktivatsiooni (18% letaalne) juhtu. Enamik juhtudest hinnati bendamustiinraviga põhjuslikult seotuks ja märkimisväärne arv patsiente taastus pärast bendamustiinravi lõpetamist ja/või korrigeeriva ravimi manustamist. Lisaks viitavad hiljutised andmed oportunistlike infektsioonide suuremale esinemissagedusele võrreldes varasemate andmetega ja oluliselt suuremale määrale võrreldes taustsagedusega selles populatsioonis. Varasemate bendamustiini monoterapia uuringute koondanalüüsis (n = 564) oli VZV, PJP ja CMV juhtude sagedus vastavalt 4,1% (vahemikus 2...15%), 0,4% (vahemikus 0...2%) ja 0,9% (vahemikus 0...5%), ühel juhul oli surmajuhtum põhjustatud CMV reaktivatsioonist.

Nii infektsioonide sagedus kui ka tagajärjed näivad olevat väga erinevad ning sõltuvat kliinilisest olukorrast. (Oportunistlike) infektsioonide suur sagedus võib olla seotud lümfotsütoopenia ja madala CD4-positiivsete T-rakkude (T-abistajarakk) arvuga. Lümfotsütoopeniast (<600 rakku/μl) ja madalast CD4-positiivsete T-rakkude (T-abistajarakk) arvust (<200 rakku/μl) on teatatud vähemalt 7...9 kuu jooksul Levact® (bendamustiini) ravi järgselt olulisel osal patsientidest, eriti bendamustiini kombinatsioonravil ritumaksimabiga.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kõigist ilmnunud kõrvaltoimetest tuleb teavitada Ravimiametit, kasutades ravimi kõrvaltoimest teatamise vormi (leitav veebiaadressilt: <http://www.ravimiamet.ee>).

Palun esitage võimalikult palju teavet, sealhulgas manustatud annus, kõrvaltoimed, anamnees, samaaegselt manustatud teised ravimid jms.

Ettevõtte kontaktandmed

Accord Healthcare OÜ

Telefon +372 662 3573

E-post: jana_kallassalu@accord-healthcare.com

Version 1.0

19.03.2018