

Ohutuslane teabekiri

Bendamustine Accord 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat ravivea ja oportunistlikest infektsioonidest tingitud letaalse toksilisuse risk

Lugupeetud tervishoiutöötaja,
Kokkuleppel Euroopa Ravimiameti ja Eesti Ravimiametiga soovib Accord Healthcare B.V. teid teavitada järgnevast:

Ravivea oht:

Bendamustin Accord 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat on saadaval 4 ml lahust sisaldavates viaalides. Enne kasutamist tuleb seda lahjendada 0,9% NaCl lahuses lõppmahuni ligikaudu 500 ml. Eestis on seni turustatud bendamustiini infusioonilahuse kontsentraadi **pulbrit**, mis pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 2,5 mg/ml bendamustiinvesinikkloriidi. Kontsentraadina turustatava ravimi kõrgema kontsentratsiooni (10 korda suurem kontsentratsioon ml kohta) tõttu võrreldes pulbrina turustatavate bendamustiini preparaatidega on ravivea võimalus, mis võib viia üleannustamiseni.

Lisateave ohutusprobleemi kohta

- Bendamustine Accord 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraadi lahjendamisel tuleb jälgida järgnevaid põhimõtteid: aseptika nõudeid järgides tõmmata viaalist süstlasse annustamiseks vajalik kogus Bendamustine Accord'i kontsentraati. Seda EI OLE vaja lahustada!
- Bendamustine Accord'i 25 mg/ml kontsentraadi soovitud annus lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses lõppmahuni ligikaudu 500 ml.
- **Bendamustine Accord'i lahjendamisel tuleb arvestada, et bendamustiini kontsentratsioon (25 mg/ml) on suurem kui tavalistes bendamustiini kontsentraatides, mis on saadud bendamustiini pulbrit sisaldavate ravimite lahustamisel.**

Lisainformatsiooni saamiseks tutvuda ravimi omaduste kokkuvõttega.

(Oportunistlikest) infektsioonidest tingitud surmaga lõppenud toksilisus

Hiljutistes kliinilistes uuringutes täheldati suurenenud suremust, kui bendamustiini kasutati kinnitamata kombineeritud ravivõti või kinnitamata näidustustel. Surmaga lõppenud toksilisus oli peamiselt tingitud (oportunistlikest) infektsioonidest, kuid teatati ka mõnest surmaga lõppenud südame-, neuroloogilisest ja hingamisteede toksilisusest.

Ravimi väljakirjutajatele tuletatakse meelde toimeaine ohutusprofiili olulisi aspekte, mis tulenevad turustamisjärgsetest andmetest:

- Bendamustiini kasutamisel on esinenud tõsiseid ja surmaga lõppenud infektsioone, kaasa arvatud bakteriaalsed (sepsis, kopsupõletik) ja oportunistlikud infektsioonid, nagu *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia (PJP), *varicella zoster* viirus (VZV) ja tsütomegaloviirus (CMV).
- Samuti on esinenud kroonilistel viirusekandjatel B-hepatiidi reaktivatsiooni. Mõned juhud lõppesid ägeda maksapuudulikkuse või surmaga.

- Ravi bendamustiiniga võib põhjustada pikaajalist lümfotsütopeeniat ($< 600/\mu\text{l}$) ja CD4 suhtes positiivsete T-rakkude (abistaja T-rakkude) arvu vähenemist ($< 200/\mu\text{l}$) vähemalt 7...9 kuu jooksul pärast ravi lõppemist. See on rohkem väljendunud, kui bendamustiini kombineeritakse koos rituksimabiga. Lümfopeeniaga ja CD4 suhtes positiivsete T-rakkude vähenenud arvuga patsiendid on pärast ravi bendamustiiniga vastuvõtlikumad (oportunistlikele) infektsioonidele.

Ohutusprobleemi taust

Bendamustine Accord on näidustatud:

- Kroonilise lümfotsüüt leukeemia (Binet' järgi B või C staadium) esmavaliku ravi patsientidel, kellele ei sobi kombineeritud keemiaravi fludarabiiniga.
- Indolentsete mitte-Hodgkini lümfoomide monoteeraapia 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 koos progresseerumisega või III staadium) esmavaliku ravi koos prednisooniga üle 65 aasta vanustel patsientidel, kes ei vasta autoloogse tüvirakkude siirdamise tingimustele ja kellel on diagnoosimise ajal kliiniliselt väljendunud neuropaatia, mis välistab talidomiidi või bortesomiibi sisaldava ravi kasutamise.

Bendamustiini hiljutistes kliinilistes uuringutes täheldati suremuse suurenemist, kui bendamustiini kasutati kinnitamata kombineeritud ravis või väljaspool kinnitatud näidustusi. Surmaga lõppenud mürgistused olid peamiselt infektsioonid, kuid teatati ka mõnest surmaga lõppenud südame-, neuroloogilisest ja hingamisteede toksilisusest.

Üksikasjalikumalt seostati bendamustiini suurenenud suremuse ja ebasoodsa ohutusprofiiliga, kui seda kasutati koos rituksimabiga - võrreldes standardse rituksimabi keemiaraviga (rituksimab koos tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini, vinkristiini ja prednisooniga (R-CHOP) või rituksimab koos tsüklofosfamiidi, vinkristiini ja prednisooniga (R-CVP)) - indolentse mitte-Hodgkini lümfoomi või mantelrakulise lümfoomi esmavaliku raviks uuringus BRIGHT. Samamoodi seostati hiljutises kliinilises uuringus, milles uuriti efektiivsust ja ohutust varem ravimata follikulaarse lümfoomi korral, bendamustiini kombinatsiooni obinutusumabiga või rituksimabiga seostati suure surmajuhtumitega: 5,6% (19 patsienti) obinutusumab-bendamustiini ja 4,4% (15 patsienti) rituksimab-bendamustiini puhul vs 1,6-2% tsüklofosfamiid-doksorubitsiin-vinkristiin-prednisoon (CHOP)-rituksimabi, CHOP-obinutusumab, tsüklofosfamiid-vinkristiin-prednisoon (CVP)-rituksimab ja CVP-obinutusumab (GALLIUM uuring). Lisaks teatati eelmisel aastal bendamustiin-rituksimabi-idelalisiibi kinnitamata kombinatsiooni puhul suurenenud suremust kliinilistes uuringutes, milles uuriti kroonilise lümfoidse leukeemia ja indolentse mitte-Hodgkini lümfoomi ravi.

Lisaks näitas bendamustiini turustamisjärgsete andmete hiljutine ohutusanalüüs signaali oportunistlike infektsioonide sagenemisest pärast ravi bendamustiiniga. Ülevaates rõhutati ka lümfotsütopeeniat ($< 600/\mu\text{l}$) ja CD4 suhtes positiivsete T-rakkude (abistaja T-rakkude) arvu vähenemist ($< 200/\mu\text{l}$), eriti kui bendamustiini kombineeriti rituksimabiga.

Selles bendamustiini uuringus tuvastati ohutuse ülevaates kokku 245 tsütomegaloviiruse infektsiooni (5% lõppes surmaga), 206 *varicella zoster* viiruse nakkuse juhtu (1% lõppes surmaga), 79 *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia juhtu (42% lõppes surmaga) ja 42 B-hepatiidi viiruse reaktivatsiooni juhtu (18% lõppes surmaga). Enamikul juhtudest hinnati põhjuslikku seost bendamustiini raviga ja märkimisväärne arv patsiente paranes pärast bendamustiini ärajätmist ja/või korrigeerivate ravimite manustamist. Lisaks viitavad hiljutised andmed oportunistlike infektsioonide suuremale esinemissagedusele, võrreldes varasemate andmetega, ja oluliselt kõrgemale esinemissagedusele, võrreldes selle populatsiooni taustal. Eelnevate bendamustiini monoteeraapia

kliiniliste uuringute (n = 564) koondanalüüsis oli *varicella zoster* viiruse, *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia ja tsütomegaloviiruse juhtude esinemissagedus 4,1% (vahemikus 2...15%), 0,4% (vahemikus 0...2%) ja 0,9% (vahemikus 0...5%), kusjuures teatati ühest surmast, mille põhjustas tsütomegaloviiruse infektsiooni reaktivatsioon.

Nii infektsioonide esinemissagedus kui ka tulemus näivad olevat väga erinevad ja sõltuvad kliinilisest nähust. (Oportunistlike) infektsioonide kõrge sagedus võib olla seotud lümfotsütopeeniga ja CD4 suhtes positiivsete T-rakkude (abistaja T-rakkude) vähenenud arvuga. Ravi bendamustiiniga võib põhjustada pikaajalist lümfotsütopeeniat (< 600/ μ l) ja CD4 suhtes positiivsete T-rakkude (abistaja T-rakkude) arvu vähenemist (< 200/ μ l) vähemalt 7...9 kuu jooksul pärast ravi lõppemist. See on rohkem väljendunud, kui bendamustiini kombineeritakse koos rituksimabiga.

Sellest tulenevalt on ravimi omaduste kokkuvõtte täiendatud ja (oportunistlike) infektsioonide hoiatused uuendatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

Teavitamisel edastada võimalikult palju teavet, sealhulgas manustatud annus, kõik kõrvaltoimed, haiguslugu, samaaegselt kasutatavad ravimid ja muu.

Müügiloahoidja kohaliku esinduse kontaktandmed

Accord Healthcare AB Eesti filiaal, Lõõtsa 8A, 11415 Tallinn, Eesti.

Tel: +372 601 5540, e-post: pvestonia@centralpharma.ee