

## Tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams

Gerb. sveikatos priežiūros specialiste,

suderinus su Europos vaistų agentūra ir Valstybine vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos SAM, norėtume Jums pranešti apie informaciją, susijusią su bendamustino saugumu.

### Santrauka

naujausių klinikinių tyrimų metu nustatytas didesnis mirtingumo atvejų skaičius, kai Levact® (bendamustinas) buvo vartojamas kartu su gydymo metodais, kurių derinys nepatvirtintas arba nesilaikant patvirtintų indikacijų. Mirtinas toksiškumas dažniausiai buvo susijęs su infekcijomis (oportunistinėmis), bet taip pat buvo pranešta apie kelis mirtinus širdies, neurologinius ir kvėpavimo sistemos toksinio apsinuodijimo atvejus.

### Vaistinių preparatą skiriantiems specialistams primename apie svarbius saugumo duomenis, gautus vaistinių preparatą pateikus į rinką:

- Sunkios ir mirtinos infekcijos pasireiškė vartojant Levact® (bendamustiną), įskaitant bakterines (sepsis, pneumonija) ir oportunistines infekcijas, pvz., *Pneumocystis jirovecii* pneumonija (PJP), *varicella zoster* viruso (VZV) ir citomegaloviruso (CMV) infekcija.
- Taip pat pasireiškė hepatito B reaktyvacija pacientams, kurie yra lėtiniai šio viruso nešiotojai. Kai kurie atvejai pasibaigė ūminiu kepenų nepakankamumu arba mirtimi.
- Gydymas bendamustinu gali sukelti ilgalaikę limfocitopeniją (<600 ląstelių/μl) ir mažą T ląstelių su teigiamu CD4 (T-helperių limfocitų) skaičių (< 200 ląstelių/μl), ši būklė gali trukti mažiausiai 7–9 mėnesius po gydymo pabaigos, ypač jei bendamustinas buvo vartojamas kartu su rituksimabu. Pacientai, kuriems pasireiškė limfocitopenija ir mažas T ląstelių su teigiamu CD4 skaičiumi po gydymo bendamustinu tapo jautresni infekcijoms (oportunistinėms).

### Papildoma informacija apie saugumą

Bendamustino indikacijos:

- Lėtinės limfocitinės leukemijos (B arba C stadijos pagal Binet) pirmaeilis gydymas pacientams, kuriems chemoterapija deriniu, kai vienas iš vartojamų vaistinių preparatų yra fludarabinas, netinka.
- Neagresyvios ne Hodžkino (*non-Hodgkin*) limfomos monoterapija pacientams, kuriems liga progresavo gydymo rituksimabu ar gydymo deriniu, kai vienas iš vartotų vaistinių preparatų buvo rituksimabas, metu arba praėjus ne daugiau kaip 6 mėnesiams nuo tokio gydymo pabaigos.
- Dauginės mielomos (II stadijos su progresavimu arba III stadijos pagal *Durie-Salmon*) pirmaeilis gydymas derinyje su prednizonu vyresniems kaip 65 metų pacientams, kuriems negalima atlikti autologinės kamieninių ląstelių transplantacijos ir kuriems diagnozės nustatymo metu yra klinikinė neuropatija, neleidžianti taikyti gydymo, kai vienas iš vartojamų vaistinių preparatų yra talidomidas arba bortezomibas.

BRIGHT tyrimo metu Levact<sup>®</sup> (bendamustinas) buvo susietas su padidėjusiu mirtingumu ir nepalankiais saugumo duomenimis, kai jis buvo vartojamas kartu su rituksimabu – lyginant su standartiniu rituksimabo chemoterapijos režimu (rituksimabas kartu su ciklofosfamidų, doksorubicinu, vinkristinu ir prednizonu (R-CHOP) arba rituksimabas kartu su ciklofosfamidų, vinkristinu ir prednizonu (R-CVP)) – pirmaeiliam neagresyvos ne Hodžkino (NHL) limfomos gydymui arba mantijos ląstelių limfomos (MCL) gydymui. Ir panašiai, pastaruoju metu atliktame klinikiniame tyrime, kurio metu buvo tiriamas veiksmingumas ir saugumas anksčiau negydytai folikulinei limfomai, bendamustino ir obinutuzumabo arba rituksimabo derinys buvo siejamas su dideliu mirčių skaičiumi: 5,6 % (19 pacientų), gydytų obinutuzumabu-bendamustinu, ir 4,4 % (15 pacientų), gydytų rituksimabu-bendamustinu lyginant su 1,6–2 %, gydytų ciklofosfamidų-doksorubicinu-vinkristinu-prednizonu (CHOP)- rituksimabu, CHOP-obinutuzumabu, ciklofosfamidų-vinkristinu-prednizonu (CVP)-rituksimabu ir CVP-obinutuzumabu (GALLIUM tyrimas). Be to, buvo pranešta apie padidėjusį mirtingumą praėjusiais metais vykdytų klinikinių tyrimų, skirtų lėtinės limfatinės leukemijos (CLL) ir neagresyvos NHL gydymui, metu, kai nesilaikant indikacijų, buvo vartojamas bendamustino-rituksimabo-idelalisibo derinys.

Papildomai, pastaruoju metu atlikus Levact<sup>®</sup> (bendamustino) saugumo duomenų po pateikimo į rinką analizę, buvo gautas signalas apie padažnėjusias oportunistines infekcijas po gydymo bendamustinu. Apžvalgos metu taip pat buvo pabrėžtas limfocitopenijos (< 600 ląstelių/μl) ir mažo T ląstelių su teigiamu CD4 (T-helperių limfocitų) skaičiaus (< 200 ląstelių/μl) pasireiškimas, ypač derinant bendamustiną su rituksimabu.

Šio Levact<sup>®</sup> (bendamustino) tyrimo saugumo apžvalgoje viso buvo identifikuoti 245 citomegaloviruso (CMV) infekcijos (5 % mirtinų), 206 *varicella zoster* viruso (VZV) infekcijos (1 % mirtinų), 79 *Pneumocystis jirovecii* pneumonijos (PJP) (42 % mirtinų) ir 42 hepatito B viruso (HBV) reaktyvacijos (18 % mirtinų) atvejai. Daugelis atvejų buvo vertinami kaip turintys priežastinį ryšį su gydymu bendamustinu ir reikšmingas skaičius pacientų pasveiko nutraukus bendamustino vartojimą ir (arba) pradėjus taikyti atitinkamą gydymą. Be to, pastaruoju metu gauti duomenys rodo didesnę oportunistinių infekcijų skaičių, lyginant su ankstesniais duomenimis, ir daug didesnę jų kiekį, lyginant su bazinių šios populiacijos atvejų dažnumu. Suvestinėje bendamustino monoterapijos tyrimų analizėje (n = 564), VZV, PJP ir CMV atvejų dažnis buvo, atitinkamai, 4,1 % (diapazonas 2–15 %), 0,4 % (diapazonas 0–2 %); ir 0,9 % (diapazonas 0–5 %) su pranešimu apie vieną mirtį, kurią sukėlė CMV reaktyvacija.

Tiek infekcijų dažnis, tiek pasekmės, atrodo, labai skiriasi ir priklauso nuo klinikinių aplinkybių. Didelis infekcijų (oportunistinių) dažnis gali būti susijęs su limfocitopenija ir mažu T ląstelių su teigiamu CD4 (T-helperių limfocitų) skaičiumi. Buvo pranešta apie limfocitopeniją (< 600 ląstelių/μl) ir mažą T ląstelių su teigiamu CD4 (T-helperių limfocitų) skaičių (< 200 ląstelių/μl) mažiausiai 7–9 mėnesių laikotarpiu nuo gydymo Levact<sup>®</sup> (bendamustinu) pabaigos, pasireiškusius reikšmingai daliai pacientų, ypač derinant bendamustiną su rituksimabu.

Todėl bendamustino preparatų charakteristikų santraukos buvo peržiūrėtos ir atnaujinti įspėjimai dėl infekcijų (oportunistinių) rizikos.

### **Reginimas pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas**

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją gali būti teikiamas šiais būdais:

- tiesiogiai užpildant pranešimo formą internetu Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist>;
- užpildant Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją formą, kuri skelbiama <https://www.vvkt.lt/index.php?1399030386>, ir atsiunčiant elektroniniu paštu (adresu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt)).

### **Kontaktinė informacija**

<b>Registruotojas</b>	<b>Vaistinio preparato pavadinimas</b>	<b>El. paštas</b>	<b>Telefonas</b>
Accord Healthcare B.V.	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml milteliai infuzinio tirpalo koncentratui	pvlithuania@centralpharma.lt	+370 5 243 0444
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Bendamustine medac 2,5 mg/ml milteliai infuzinio tirpalo koncentratui	<a href="mailto:pharmacovigilance@viasana.lt">pharmacovigilance@viasana.lt</a> <a href="mailto:regaffairs@viasana.lt">regaffairs@viasana.lt</a>	+370 5 278 8414

Pagarbiai

Giedrė Bieliauskaitė

Accord Healthcare AB Lietuvos filialo vadovė

