

2023. gada 15.novembrī

Vēstule veselības aprūpes speciālistam

Bendamustine Accord 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai: kļūdainas zāļu lietošanas risks

Cien., veselības aprūpes speciālist!

Reģistrācijas apliecības īpašnieks (turpmāk tekstā-RAĪ) Accord Healthcare B.V., Nīderlande pēc saskaņošanas ar Eiropas Zāļu aģentūru (EMA) un Zāļu valsts aģentūru vēlas Jūs informēt, ka ir pieejama jauna zāļu koncentrācija par Bendamustine Accord 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (*Bendamustini hydrochloridum*).

Kopsavilkums:

Kļūdainas zāļu lietošanas risks:

Pastāv kļūdainas zāļu lietošanas iespēja, jo šobrīd ir pieejamas zāles ar 10 reizes lielāku aktīvās vielas koncentrācija mililitrā (koncentrācija/ ml), salīdzinot ar citām valstī reģistrētām bendamustīnu saturošām zālēm, kas var izraisīt pārdozēšanu.

Zāles jāievada kvalificēta un ķīmijterapijas līdzekļu lietošanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā, ievērojot piesardzību, **atšķaidot Bendamustine Accord 25 mg/ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai.**

Papildinformācija par drošuma apsvērumiem

Atšķaidot Bendamustine Accord 25 mg/ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai, ārstam jāizmanto aseptiska tehnika un jāievēro sekojošais:

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām un pēc tam jāievada intravenozas infūzijas veidā:

- No Bendamustine Accord 25 mg/ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai aseptiski ievelciet nepieciešamo devu. NAV nepieciešama atšķaidīšana.
- Kopējo ieteicamo Bendamustine Accord 25 mg/ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai devu atšķaida ar 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu, lai iegūtu galīgo tilpumu aptuveni 500 ml.
- **Produkta atšķaidīšanas laikā jāņem vērā, ka bendamustīna koncentrācija (25 mg/ml) šajā koncentrātā infūziju šķīduma pagatavošanai ir augstāka nekā parastajos bendamustīna koncentrātos, kurus iegūst, izšķīdinot bendamustīna pulveri saturošas zāles.**

Lai iegūtu papildinformāciju, skatiet Zāļu aprakstu

Letāla toksicitāte (oportūnistisku) infekciju dēļ

Nesenos klīniskajos pētījumos tika novērota paaugstināta mirstība, kad Levact® (atsauces zāles) tika lietots neapstiprinātās kombinētās terapijās vai neapstiprinātu indikāciju gadījumā. Letālas toksicitātes galvenokārt izraisīja (oportūnistiskas) infekcijas, taču ziņots arī par dažiem letāliem kardioloģiskiem, neiroloģiskiem un elpceļu toksicitātes gadījumiem.

Zāļu parakstītāji tiek atgādināti par svarīgiem aktīvās vielas drošuma profila aspektiem, kas izriet no pēcreģistrācijas datiem:

- Lietojot Levact® (atsauces zāles), ir novērotas nopietnas un letālas infekcijas, tostarp bakteriālas (sepse, pneimonija) un oportūnistiskas infekcijas, piemēram, *Pneumocystis jirovecii* pneimonija (PJP), *Varicella zoster* vīruss (VZV) un citomegalovīrusa (CMV) infekcija.
- Ir novērota arī B hepatīta reaktivācija pacientiem, kuri ir hroniski šī vīrusa nēsātāji. Dažos gadījumos tas izraisīja akūtu aknu mazspēju vai letālu iznākumu.
- Ārstēšana ar bendamustīnu var izraisīt ilgstošu limfocitopēniju (<600 šūnas/ μ l) un zemu CD4 pozitīvo T-šūnu (T-palīgu šūnu) skaitu (< 200 šūnas/ μ l), kas var saglabāties vismaz 7–9 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas, īpaši, ja bendamustīns tiek kombinēts ar rituksimabu. Pacienti ar limfopēniju un zemu CD4 pozitīvu T-šūnu skaitu pēc ārstēšanas ar bendamustīnu ir jutīgāki pret (oportūnistiskām) infekcijām.

Pamatinformācija par drošuma problēmām:

Bendamustīne Accord ir indicēts:

- Hroniskas limfocitozes (Binet B vai C stadijas) pirmās izvēles ārstēšana pacientiem, kuriem fludarabīna kombinētā ķīmijterapija nav piemērota.
- Indolentas ne-Hodžkina limfomas monoterapijai pacientiem, kuriem ir progresējusi ārstēšanas laikā ar rituksimabu vai rituksimabu saturošu shēmu vai 6 mēnešu laikā pēc tās.
- Multiplās mielomas (Durie-Salmon II stadija ar progresēšanu vai III stadija) pirmās izvēles ārstēšana kombinācijā ar prednizonu pacientiem vecākiem par 65 gadiem, kuriem nav piemērota autologo cilmes šūnu transplantācija un kuriem diagnozes noteikšanas laikā ir klīniska neiropātija, kas neļauj lietot talidomīdu vai bortezomību saturošu ārstēšanu.

Nesenos Levact® (atsauces zāles) klīniskajos pētījumos tika novērota palielināta mirstība, kad bendamustīns tika lietots neapstiprinātā kombinācijā vai neapstiprinātu indikāciju gadījumā. Letālas toksicitātes galvenokārt bija infekcijas, taču ziņots par dažiem letāliem kardioloģiskiem, neiroloģiskiem un elpceļu toksicitātes gadījumiem.

Levact® (atsauces zāles) lietošana bija saistīta ar paaugstinātu mirstību un nelabvēlīgu drošuma profilu, ja to lietoja kombinācijā ar rituksimabu, salīdzinot ar standarta rituksimaba ķīmijterapijas shēmu (rituksimabs plus ciklofosfamīds, doksorubicīns, vinkristīns un prednizons (R-CHOP) vai rituksimabs plus ciklofosfamīds, vinkristīns un prednizons (R-CVP)) – indolentas ne-Hodžkina limfomas (NHL) vai mantijas šūnu limfomas (MCL) pirmās izvēles ārstēšanai BRIGHTE pētījumā. Līdzīgi nesena klīniskajā pētījumā, kurā pētīja efektivitāti un drošumu iepriekš neārstētas folikulāras limfomas gadījumā, bendamustīna kombinācija ar obinutuzumabu vai rituksimabu bija saistīta ar augstu nāves gadījumu skaitu: 5,6% (19 pacienti) obinutuzumaba-bendamustīna gadījumā un 4,4% (15 pacienti) rituksimaba-bendamustīna gadījumā, salīdzinot ar 1,6-2% ciklofosfamīda-doksorubicīna-vinkristīna-prednizona (CHOP)-rituksimaba, CHOP-obinutuzumaba, ciklofosfamīda-vinkristīna-prednizona (CVP)-rituksimaba un CVP -obinutuzumaba (GALLIUM pētījums). Turklāt pagājušajā gadā tika ziņots par paaugstinātu mirstību klīniskajos pētījumos, kuros

pētīja hroniskas limfātiskās leikēmijas (CLL) un indolentas NHL ārstēšanu, lietojot bendamustīna-rituksimaba-idelalisiba kombināciju.

Turklāt nesenā Levact® (bendamustīna) pēcreģistrācijas datu drošuma analīze liecināja par palielinātu oportūnistisko infekciju biežumu pēc ārstēšanas ar bendamustīnu. Pārskatā tika uzsvērts arī limfocitopēnijas (< 600 šūnas/μl) un zema CD4 pozitīvu T-šūnu (T-palīgu šūnu) skaita potenciāls (< 200 šūnas/μl), jo īpaši, ja bendamustīns tika kombinēts ar rituksimabu.

Šajā Levact® (bendamustīna) pētījumā kopā tika konstatēti 245 citomegalovīrusa (CMV) infekcijas gadījumi (5% letāli), 206 *varicella zoster* vīrusa (VZV) infekcijas gadījumi (1% letāli), 79 *Pneumocystis jirovecii* pneimonijas (PJP) gadījumi (42% letāli) un 42 B hepatīta vīrusa (HBV) reaktivācijas gadījumi (18% letāli). Lielākā daļa gadījumu tika novērtēti kā cēloņsakarīgi ar bendamustīna terapiju, un ievērojams skaits gadījumu izveseļojās pēc bendamustīna lietošanas pārtraukšanas un/vai korektīvo zāļu ievadīšanas. Turklāt jaunākie dati liecina par augstāku oportūnistisko infekciju novērošanas biežumu salīdzinājumā ar iepriekšējiem datiem un ievērojami augstāku novērošanas biežumu salīdzinājumā ar vidējo sastopamības biežumu šajā populācijā. Apvienotajā vēsturisko bendamustīna monoterapijas pētījumā (n = 564) analīzē VZV, PJP un CMV gadījumu biežums bija 4,1% (diapazons 2-15%), 0,4% (diapazons 0-2%); un attiecīgi 0,9% (diapazons 0-5%) ar vienu ziņojumu par nāvi, ko izraisījusi CMV reaktivācija.

Gan infekciju novērošanas biežums, gan iznākums, šķiet, ir ļoti mainīgs un atkarīgs no klīniskās vides. Augsts (oportūnistisku) infekciju novērošanas biežums var būt saistīts ar limfocitopēniju un zemu CD4 pozitīvu T-šūnu (T-palīgu šūnu) skaitu. Ievērojamai pacientu daļai ir ziņots par limfocitopēniju (< 600 šūnas/μl) un zemu CD4 pozitīvu T-šūnu (T-palīgu šūnu) skaitu (<200 šūnas/μl) vismaz 7-9 mēnešus pēc Levact® (bendamustīna) terapijas beigām, īpaši, ja bendamustīns tiek kombinēts ar rituksimabu.

Līdz ar to ir pārskatīts zāļu Zāļu apraksts un atjaunināti brīdinājumi par (oportūnistiskām) infekcijām.

Ziņošana par blakusparādībām

Atgādinām, ka saskaņā ar zāļu blakusparādību ziņošanas noteikumiem Latvijā ārstniecības personām un farmaceitiem jāziņo par novērotām iespējamām zāļu blaknēm Zāļu valsts aģentūrai (ZVA) elektroniski ZVA mājaslapā www.zva.gov.lv, klikšķinot uz izvēlnes “Ziņot par zāļu blaknēm” un izvēlotie “Ārstniecības personas, farmaceita ziņojuma veidlapa”. Papildinformācijas nepieciešamības gadījumā jāsazinās ar ZVA pa tālr.: 67078438.

Ziņojot, lūdzu, sniedziet pēc iespējas vairāk informācijas, tostarp par ievadīto devu, jebkādam blakusparādībām, slimības vēsturi, vienlaikus lietotajām zālēm un jebkuru citu informāciju.

Par nevēlamām blakusparādībām, lūdzam, ziņot arī RAĪ nacionālā līmeņa kontaktpersonai farmakovigilances jautājumos Latvijā:

Paulai Liepiņai
SIA Centralpharma Communications
Baložu iela 28-13, Rīga
Tālr.: +371 67450497; +37128309860
e-pasts: paula@centralpharma.lv

Ar cieņu,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Paula Liepiņa', written in a cursive style.

Paula Liepiņa

RAĪ nacionālā līmeņa kontaktpersona farmakovigilances jautājumos