

Tiedote terveydenhuollon ammattilaisille

Levact (bendamustiini) –

Viimeaikaisissa kliinisissä bendamustiini-tutkimuksissa todettu kuolleisuuden lisääntymistä

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen,

Astellas haluaa ilmoittaa teille Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean kanssa sovitulla tavalla tärkeää uutta turvallisuustietoa Levact-valmisteesta (bendamustiini; saatavilla myös rinnakkaisvalmisteena).

Yhteenveto

• Viimeaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa on todettu **kuolleisuuden lisääntymistä** käytettäessä bendamustiinia **poiketen hyväksytyistä yhdistelmähoidoista tai käyttöaiheista**. Kuolemaan johtanut toksisuus on liittynyt lähinnä (opportunistisiin) infektioihin, mutta myös kuolemaan johtanutta sydän-, hermosto- ja hengitystietoksisuutta on ilmoitettu.

Lääkkeen määrääjien on muistettava seuraavat, markkinoille tulon jälkeisiin tietoihin perustuvat tärkeät turvallisuusprofiiliseikat:

• Bendamustiinihoidon yhteydessä on esiintynyt **vakavia ja kuolemaan johtaneita infektioita**, mukaan lukien bakteeriperäisiä (sepsis, keuhkokuume) ja opportunistisia infektioita, kuten *Pneumocystis jirovecii* -mikrobin aiheuttamaa keuhkokuumetta (PJP), varicella zoster –virusta (VZV) ja sytomegalovirusta (CMV).

• **Hepatiitti B:n uudelleenaktivoitumista** on esiintynyt potilailla, jotka ovat kyseisen viruksen kroonisia kantajia. Joissain tapauksissa uudelleenaktivoituminen on johtanut akuuttiin maksan vajaatoimintaan tai kuolemaan.

• **Bendamustiinihoito voi aiheuttaa pitkittynyttä lymfosytopeniaa (< 0,6 x 10E9/L) ja alhaisia CD4-positiivisia T-solutuloksia (T-auttajasolut) (< 0,2 x 10E9/L) vähintään 7-9 kuukauden ajan hoidon päättymisestä**, etenkin käytettäessä bendamustiinia rituksimabin kanssa. Potilaat, joilla esiintyy bendamustiinihoidon jälkeen lymfopeniaa ja alhaisia CD4⁺-T-soluarvoja, ovat alttiimpia saamaan (opportunistisia) infektioita.

• Valmisteyhteenvetoa ja (opportunistisiin) infektioihin liittyviä varoituksia päivitetään parhaillaan.

Taustatietoa turvallisuusriskistä

Bendamustiini on tarkoitettu seuraaviin käyttöaiheisiin:

• Kroonisen lymfaattisen leukemian (Binet'n aste B tai C) ensisijaishoito potilailla, joille fludarabiini-pohjainen yhdistelmähoito ei sovellu.

• Ainoana lääkkeenä hidaskasvuisten non-Hodgkin-lymfoomien hoitoon, kun tauti on edennyt rituksimabihoiton tai rituksimabia sisältävän yhdistelmähoidon aikana tai 6 kk kuluessa sen jälkeen.

• **Multippelin myelooman ensisijaishoito (Durie-Salmonin aste II ja etenevä tauti tai aste III) yhdessä prednisonihoidon kanssa** yli 65-vuotiailla potilailla, joille autologinen kantasolusiirto ei sovi ja joilla on toteamishetkellä kliinistä neuropatiaa, joka estää talidomidia tai bortetsomibia sisältävän hoidon käytön.

Viimeaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa on todettu **kuolleisuuden lisääntymistä** käytettäessä bendamustiinia **poiketen hyväksytyistä yhdistelmähoidoista tai käyttöaiheista**. Kuolemaan johtanut toksisuus on liittynyt lähinnä infektioihin, mutta myös kuolemaan johtanutta sydän-, hermosto- ja hengitystietoksisuutta on ilmoitettu.

BRIGHT-tutkimuksessa bendamustiinin todettiin olevan yhteydessä kuolleisuuden lisääntymiseen ja epäsuotuisaan turvallisuusprofiiliin, kun sitä käytettiin hidaskasvuisten non-Hodgkin-lymfooman tai manttelisolulymfooman ensisijaishoitona rituksimabin kanssa. Vertailukohtana oli tavanomainen rituksimabi-solunsalpaajahoito (rituksimabi + syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini ja prednisoni [R-CHOP] tai

rituksimabi + syklofosfamidi, vinkristiini ja prednisoni [R-CVP]). Myös eräissä viimeaikaisessa, aiemmin hoitamattomasta follikulaarista lymfoomaa koskevassa kliinisessä teho- ja turvallisuustutkimuksessa bendamustiinin käyttöön obinututsumabin tai rituksimabin kanssa liittyi suuri kuolleisuus: 5,6 % (19 potilasta) obinututsumabi-bendamustiinihoidossa ja 4,4 % (15 potilasta) rituksimabi-bendamustiinihoidossa vs. 1,6–2 % syklofosfamidi-doksorubiini-vinkristiini-prednisoni (CHOP)-rituksimabi-hoidossa, CHOP-obinututsumabi-hoidossa, syklofosfamidi-vinkristiini-prednisoni (CVP)-rituksimabi-hoidossa ja CVP-obinututsumabi-hoidossa (GALLIUM-tutkimus). Kuolleisuuden lisääntymistä ilmoitettiin myös kroonisen lymfaattisen leukemian (CLL) ja hidaskasvuisen non-Hodgkin-lymfooman (NHL) hoitoa käsitelleissä viimevuotisissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hyväksytystä käyttöaiheesta poikkeavaa bendamustiini-rituksimabi-idelalisibiyhdistelmää.

Lisäksi viimeaikaisessa, markkinoille tulon jälkeisten tietojen turvallisuusanalyysissä havaittiin viitteitä **opportunististen infektioiden esiintymistiheyden suurenemisesta** bendamustiinihoidon jälkeen. Katsauksessa tuotiin myös esiin lymfositopenian ($< 0,6 \times 10^9/L$) ja alhaisten $CD4^+$ -T-soluarvojen (T-auttajasolut) ($< 0,2 \times 10^9/L$) mahdollisuus, etenkin käytettäessä bendamustiinia rituksimabin kanssa.

Turvallisuuskatsauksessa todettiin kaikkiaan 245 sytomegalovirus-(CMV)-infektiota (joista kuolemaan johtaneita 5 %), 206 varicella zoster-(VZV)-infektiota (joista kuolemaan johtaneita 1 %), 79 *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumetapausta (PJP) (joista kuolemaan johtaneita 42 %) ja 42 hepatiitti-B-virus-(HBV)-uudelleenaktivoitumista (joista kuolemaan johtaneita 18 %). Suurimman osan tapauksista arvioitiin olevan syysuhteessa bendamustiinihoitoon. Merkittävä osa potilaista myös parantui bendamustiinihoidon lopettamisen ja/tai korjaavan lääkityksen jälkeen. Lisäksi viimeaikaiset tiedot viittaavat siihen, että opportunististen infektioiden esiintymistiheys on aiempia tietoja suurempi ja infektiota esiintyy merkitsevästi enemmän kuin tässä populaatiossa yleensä. Aiempien bendamustiinihoitoa koskevien tutkimusten poolatusta analyysissä (n = 564) VZV-infektioiden esiintymistiheys oli 4,1 % (vaihteluväli 2–15 %), *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumeiden (PJP) esiintymistiheys 0,4 % (vaihteluväli 0–2 %) ja CMV-infektioiden esiintymistiheys 0,9 % (vaihteluväli 0–5 %). Lisäksi ilmoitettiin yksi CMV:n uudelleenaktivoitumisesta johtunut kuolemantapaus.

Sekä infektioiden esiintymistiheys että seuraukset vaikuttavat riippuvan kliinisestä kontekstista ja vaihtelevan suuresti. (Opportunististen) infektioiden suurella esiintymistiheydellä saattaa olla yhteys lymfositopeniaan ja alhaisiin $CD4^+$ -T-soluarvoihin (T-auttajasolut). Lymfositopeniaa ($< 0,6 \times 10^9/L$) ja alhaisia $CD4^+$ -T-soluarvoja (T-auttajasolut) ($< 0,2 \times 10^9/L$) on ilmoitettu merkittävällä osalla potilaista vähintään 7–9 kuukauden ajan bendamustiinihoidon päättymisestä, etenkin käytettäessä bendamustiinia rituksimabin kanssa.

Valmisteyhteenvettoa ja (opportunistisiin) infektioiden liittyviä varoituksia päivitetään parhaillaan.

Ilmoituspyyntö

On tärkeää, että terveydenhuollon ammattilaiset ilmoittavat jatkossakin tähän valmisteeseen liittyvistä epäilyistä haittavaikutuksista kansallisen spontaanin raportointijärjestelmän kautta.

Kaikki Levact-valmisteeseen liittyvät epäillyt haittavaikutukset on ilmoitettava kansallisen raportointijärjestelmän mukaisesti Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimeaan (www.fimea.fi).

Levact-valmisteeseen liittyvistä epäilyistä haittavaikutuksista voi ilmoittaa myös Astellas:iin sähköpostitse tai puhelimitse]: bijwerkingen@astellas.com , puh. 0031 71 545 5991.

Kunnioitavasti,



Ralph Nies, MD, MBA

EU Qualified Person for Pharmacovigilance