

Datum: 23.5.2017

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

Bendamustin (Levact, Benmak, Bendamustin Accord) - Povečana umrljivost, ki je bila opažena v zadnjih kliničnih študijah z bendamustinom

Spoštovani,

V dogovoru z Javno agencijo RS za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) in po priporočilu Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) vas želimo imetniki dovoljenja za promet Astellas, Makpharm in Accord obvestiti o novi pomembni varnostni informaciji.

Povzetek

- V zadnjih kliničnih študijah, kjer so bendamustin uporabili v **neodobrenih kombinacijah zdravljenja ali pri neodobrenih indikacijah**, so opazili **povečano umrljivost**. Smrtno nevarne toksičnosti so bile predvsem zaradi (oportunističnih) okužb, poročali pa so tudi o nekaterih smrtno nevarnih kardioloških, nevroloških in respiratornih toksičnostih.

Zdravnike opozarjamo na pomembne vidike varnostnega profila, ki so nastali glede na izkušnje z zdravilom po začetku trženja:

- **Hude in smrtno nevarne okužbe** so se pojavile pri uporabi bendamustina, vključno z bakterijskimi (sepsa, pljučnica) in z oportunističnimi okužbami, kot so pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (PJP), virus varicella zoster (VVZ) in citomegalovirus (CMV).
- **Reaktivacija hepatitisa B** se je tudi pojavila pri bolnikih, ki so kronični prenašalci tega virusa. V nekaterih primerih je prišlo do akutne odpovedi jeter ali smrtnega izida.
- **Zdravljenje z bendamustinom lahko povzroči podaljšano limfocitopenijo (< 600 celic/ μ l) in nizko število pozitivnih celic T CD4 (T-celice pomagalke) (< 200 celic/ μ l) za vsaj 7-9 mesecev po zaključku zdravljenja**, še posebno takrat, ko se bendamustin uporablja v kombinaciji z rituksimabom. Bolniki z limfopenijo in nizkim številom pozitivnih T CD4 celic so po zdravljenju z bendamustinom dovzetnejši za (oportunistične) okužbe.
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila se posodablja, prav tako opozorila glede (oportunističnih) okužb.

Dodatne informacije o varnosti in priporočila

Bendamustin je indiciran za:

- Zdravljenje prvega izbora kronične limfatične levkemije (Binetov stadij B ali C) pri bolnikih, pri katerih kombinirano zdravljenje s fludarabinom ni primerno.
- Indolentni ne-Hodgkinovi limfomi kot monoterapija pri bolnikih, ki so med zdravljenjem z rituksimabom ali režimom, ki vključuje rituksimab, oziroma 6 mesecev po njem, napredovali.

- Prednostno zdravljenje multiplega mieloma (Durie-Salmonov stadij II z napredovanjem ali stadij III) v kombinaciji s prednizonom pri bolnikih, starejših od 65 let, ki niso primerni za avtogeno presaditev izvornih celic in imajo v času diagnoze klinično nevropatijo, ki izključuje uporabo zdravljenja s talidomidom ali bortezomibom.

V zadnjih kliničnih študijah, kjer so bendamustin uporabili v ne-odobrenih kombinacijah zdravljenja ali pri ne-odobrenih indikacijah, so opazili **povečano umrljivost**. Smrtno nevarne toksičnosti so bile predvsem okužbe, poročali pa so tudi o nekaterih smrtno nevarnih kardioloških, nevroloških in respiratornih toksičnostih.

Bendamustin so povezali s povečano umrljivostjo in neugodnim varnostnim profilom, kadar so ga uporabili v kombinaciji z rituksimabom – v primerjavi s standardnim režimom zdravljenja z rituksimabom (rituksimab in ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin in prednizon (R-CHOP) ali rituksimab in ciklofosfamid, vinkristin in prednizon (R-CVP)) – za zdravljenje prvega izbora indolentnega ne-Hodgkinovega limfoma (NHL) ali limfoma plaščnih celic (MCL) v študiji BRIGHT. Podobno je bila v zadnjem kliničnem preskušanju, kjer so raziskovali učinkovitost in varnost pri predhodno nezdravljenih folikularnih limfomih, kombinacija bendamustina z obinutuzumabom ali rituksimabom povezana z visoko stopnjo umrljivosti: 5,6 % (19 bolnikov) za obinutuzumab-bendamustin in 4,4 % (15 bolnikov) za rituksimab-bendamustin proti 1,6-2 % za ciklofosfamid-doksorubicin-vinkristin-prednizon (CHOP)-rituksimab, CHOP-obinutuzumab, ciklofosfamid-vinkristin-prednizon (CVP)-rituksimab in CVP-obinutuzumab (GALLIUM študija). Prav tako so lansko leto poročali o povečani umrljivosti v kliničnih študijah, kjer so raziskovali zdravljenje kronične limfatične levkemije (CLL) in indolentnega ne-Hodgkinovega limfoma z uporabo kombinacije bendamustin-rituksimab-idelalizib zunaj okvira odobrenih indikacij (off-label).

Poleg tega so zadnje analize post-marketingških podatkov pokazale signal **povečane pogostnosti oportunističnih okužb** po zdravljenju z bendamustinom. Pregled je pokazal tudi možnost za limfocitopenijo (< 600 celic/ μ l) in za nizko število pozitivnih celic T CD4 (T-celice pomagalk) (< 200 celic/ μ l) še posebej, kadar je bendamustin v kombinaciji z rituksimabom.

Če povzamemo, je bilo pri pregledu varnosti ugotovljenih 245 primerov okužb s citomegalovirusom (CMV) (5 % umrljivost), 206 primerov okužb z virusom varicella zoster (VZV) (1 % umrljivost), 79 primerov pljučnice, ki jo povzroča virus *Pneumocystis jirovecii* (PJP) (42 % umrljivost) in 42 primerov reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV) (18 % umrljivost). Večina primerov je bila ocenjena kot vzročno povezana z zdravljenjem z bendamustinom in pri precejšnjem številu bolnikov se je po ukinitvi bendamustina in/ali po uvedbi zdravila za zdravljenje neželenih učinkov stanje izboljšalo. Poleg tega zadnji podatki nakazujejo večjo pogostnost oportunističnih okužb v primerjavi s prejšnjimi podatki in precej višje razmerje v primerjavi z osnovno incidenco pri tej populaciji. V skupnih analizah pri prejšnjih preskušanjih monoterapije z bendamustinom (n=564) je bila pogostnost dogodkov VZV, PJP in CMV 4,1 % (razpon 2-15 %); 0,4 % (razpon 0-2 %) in 0,9 % (razpon 0-5 %), kjer so poročali o smrti enega bolnika zaradi CMV reaktivacije.

Pogostnost in izidi okužb kažejo, da so zelo spremenljivi in odvisni od kliničnega okolja. Poročali so o visoki pogostnosti (oportunističnih) okužb, ki so lahko povezane z limfocitopenijo in nizkim številom pozitivnih celic T CD4 (T-celice pomagalk) (< 200 celic/ μ l) za najmanj 7-9 mesecev po končanem zdravljenju z bendamustinom pri velikem delu bolnikov, zlasti takrat, kadar so bendamustin kombinirali z rituksimabom.

Posledično se posodablja Povzetek glavnih značilnosti zdravila in opozorila glede (oportunističnih) okužb.

Poziv k poročanju o neželenih učinkih

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z bendamustinom, poročate v skladu s Pravilnikom o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 57/14), na način, kot je objavljeno na spletni strani www.jazmp.si

Izpolnjen obrazec o domnevnem neželenem učinku zdravila pošljite nacionalnemu centru za farmakovigilanco: Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve,

Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, ali na elektronski naslov:
farmakovigilanca@kclj.si

Kontaktne podatke imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom

Če imate dodatna vprašanja ali potrebujete več informacij o zdravilu Levact 2,5 mg/ml prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje, se lahko obrnete na imetnika dovoljenja za promet Astellas po e-pošti na naslov bijwerkingen@astellas.com ali telefonu 0031 71 545 5991 ali Medis, d.o.o., Brnčičeva 1, 1231 Ljubljana-Črnuče, Telefon: (01) 589 69 00, Telefaks: (01) 561 21 19, E-naslov: safety@medis.si.

Če imate dodatna vprašanja ali potrebujete več informacij o zdravilu Benmak 2,5 mg/ml prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje, se lahko obrnete na imetnika dovoljenja za promet Makpharm d.o.o. po e-pošti na naslov: info@makpharm.hr

Če imate dodatna vprašanja ali potrebujete več informacij o zdravilu Bendamustion Accord 2,5 mg/ml prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje, se lahko obrnete na imetnika dovoljenja za promet Accord healthcare Slovenija d.o.o., Železna cesta 18, 1000 Ljubljana, Slovenija, Telefon: +386 (0) 590 48 181, Telefaks: +386 (0) 590 48 182.

S spoštovanjem,

Ralph Nies, MD, MBA
EU odgovorna oseba za farmakovigilanco

Neven Lovrinov
direktor
Makpharm d.o.o.

Julijana Markoska
Direktorica regije
Accord Healthcare