



Levact (bendamustíniumchlorid) -

Zaznamenanie zvýšenej úmrtnosti v rámci posledných štúdií s bendamustíniumchloridom

Všetkým hematológom, onkológom a nemocničným lekárom

22.03.2017

Vážený pán doktor, vážená pani doktorka,
Vážená pani magistra, vážený pán magister,

na základe dohody so Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv Vás spoločnosť Astellas Pharma GmbH. chce informovať o dôležitých údajoch súvisiacich s bezpečnosťou lieku Levact (bendamustíniumchlorid).

Súhrn

• Bola zaznamenaná **zvýšená úmrtnosť** v posledných klinických štúdiách s bendamustínom v rámci liečby **neschválenou kombináciou liečiv alebo pri liečbe neschválenej indikácie**. Z dôvodu oportúnnych **infekcií** (postihujúcich imunitný systém) boli hlásené fatálne toxické účinky, ale tiež fatálne srdcové, neurologické a respiračné toxicity.

Je potrebné, aby predpisujúci lekár bral do úvahy dôležité aspekty v rámci bezpečnosti lieku, vyplývajúce z post marketingových údajov:

- Pri bendamustíniumchloride sa vyskytli **závažné a fatálne infekcie** (sepsa, pneumónia) a oportúnne infekcie ako sú pneumónia spôsobená Pneumocystis jirovecii (PJP), vírusom varicella zoster (VZV) a cytomegalovírusom CMV)
- U pacientov, ktorí sú chronickými nositeľmi vírusu hepatitídy B, sa po podaní bendamustínu vyskytla **reaktivácia hepatitídy B**. V niektorých prípadoch to viedlo k akútne hepatálnemu zlyhaniu s fatálnym koncom.
- **Liečba bendamustíniumchloridom môže spôsobiť dlhodobú lymfocytopéniu (< 600 buniek/ μ l) a nízky počet CD4-pozitívnych buniek (T-pomocných buniek) (< 200 buniek/ μ l) po dobu aspoň 7 – 9 mesiacov po ukončení liečby**, najmä v prípade, ak je bendamustíniumchlorid kombinovaný s rituximabom. Pacienti s lymfocytopéniou a zníženým počtom CD4-pozitívnych buniek sú po liečbe bendamustínom náchyľnejší na infekcie.
- V súčasnosti prebieha aktualizácia Súhrnu charakteristických vlastností lieku, v rámci ktorej budú doplnené upozornenia v súvislosti s infekciami postihujúcimi imunitný systém.

Základné informácie k bezpečnostným upozorneniam:

Bendamustín je indikovaný na liečbu:

- Prvej línie chronickej lymfocytovej leukémie (v štádiu B alebo C podľa Bineta) u pacientov, pre ktorých nie je vhodná kombinovaná chemoterapia fludarabínom.
- Indolentných nehodgkinovských lymfómov ako monoterapia u pacientov s progredujúcim ochorením počas alebo do 6 mesiacov po liečbe rituximabom alebo režimom zahŕňajúcim rituximab.
- Prvej línie mnohopočetných myelómov (progredujúcich v štádiu II alebo v štádiu III podľa Durie-Salmon) v kombinácii s prednizónom u pacientov starších ako 65 rokov, ktorí nespĺňajú kritériá na transplantáciu autológnych kmeňových buniek a ktorí mali v čase diagnózy klinickú neuropatiu, vylučujúcu použitie terapie talidomidom alebo bortezomibom.

V nedávnych štúdiách bola zaznamenaná **zvýšená úmrtnosť** keď bendamustín bol použitý na liečbu v neschválenej kombinácii liečiv alebo na liečbu neschválenej indikácie. Z dôvodu oportúnnych infekcií boli hlásené fatálne toxické účinky, ale tiež fatálne srdcové, neurologické a respiračné toxicity.

Konkrétne v súvislosti s bendamustínom sa vyskytla zvýšená úmrtnosť a nepriaznivý bezpečnostný profil v rámci jeho použitia v kombinácii s rituximabom v porovnaní so štandardnou chemoterapiou rituximabom (rituximab plus cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristín a prednizón (R-CHOP) alebo rituximab plus cyklofosfamid, vinkristín a prednizón (R-CVP)) v prvej línii liečby indolentného ne Hodgkinovského lymfómu (iNHL) alebo lymfómu plášťových buniek (MCL) v štúdií BRIGHT. Podobne v nedávnej klinickej štúdií, skúmajúcej účinnosť a bezpečnosť u predtým neliečeného folikulárneho lymfómu, bola kombinácia bendamustínu s obinutuzumabom alebo rituximabom spojená s vysokou mierou úmrtnosti: 5,6 % (19 pacientov) pri kombinácii obinutuzumab-bendamustín a 4,4 % (15 pacientov) pri kombinácii rituximab-bendamustín vs. 1,6 – 2 % pri kombináciách cyklofosfamid-doxorubicín-vinkristín-prednizón (CHOP) – rituximab, CHOP – obinutuzumab, cyklofosfamid-vinkristín-prednizón (CVP) – rituximab a CVP – obinutuzumab (štúdia GALLIUM). Okrem toho bola v minulom roku zaznamenaná zvýšená úmrtnosť v klinických štúdiách, skúmajúcich liečbu chronickej lymfocytovej leukémie (CLL) a indolentného ne Hodgkinovského lymfómu (iNHL) neregistrovanou kombináciou liečiv bendamustín-rituximab-idealisisb.

Tiež nedávne bezpečnostné postmarketingové analýzy poukázali na zvýšený počet vzniku oportúnnych infekcií po liečbe bendamustínom. Zhodnotenia tiež zvýraznili potenciál vzniku lymfocytopenie (< 600 buniek/ μ l) a nízkych počtov CD4-pozitívnych buniek (T-pomocných buniek) (< 200 buniek/ μ l), najmä pri liečbe bendamustínom v kombinácii s rituximabom.

Celkovo možno zhrnúť: 245 prípadov cytomegalovírusových (CMV) infekcií (5% s fatálnymi následkami), 206 prípadov infekcií varicella zoster vírusu (1% s fatálnymi následkami), 79 prípadov pneumónie spôsobenej Pneumocystis jirovecii (PJP) (42% s fatálnymi následkami) a 42 prípadov reaktívacie vírusu hepatitídy B (HBV) (18% s fatálnymi následkami) bolo zistených pri skúmaní bezpečnosti. Väčšina prípadov bola hodnotená v príčinnej súvislosti s liečbou bendamustínom a pri značnom počte infekcií nastalo zotavenie po vysadení bendamustínu a/alebo po podaní podporných liekov.

Navyše nedávne údaje naznačujú vyššie frekvencie výskytu infekcií postihujúcich imunitný systém v porovnaní s predchádzajúcimi údajmi a značne vyšší výskyt v porovnaní so základnou incidenciou v rovnakej populácii. V súhrnnej analýze monoterapie bendamustínom (n=564) bola frekvencia VZV, PJP a CMV prípadov 4,1 % (v rozmedzí 2-15%), 0,4% (v rozmedzí 0-2%); a 0,9% (v rozmedzí 0-5%), resp. s jedným prípadom hláseného úmrtia spôsobeného CMV reaktíváciou.

Obidva aspekty (frekvencie a výsledky infekcií) sa zdajú byť veľmi variabilné v závislosti od klinického prostredia. Vysokofrekvenčný výskyt infekcií môže byť spojený s lymfocytopeniou a nízkym počtom CD4-pozitívnych T-buniek (T-pomocných buniek). U vysokého počtu pacientov bola zaznamenaná lymfocytopenia (< 600 buniek/ μ l) a nízky počet CD4-pozitívnych buniek (T-pomocných buniek) (< 200 buniek/ μ l) po dobu aspoň 7– 9 mesiacov po ukončení liečby, najmä v prípade, ak bol bendamustíniumchlorid kombinovaný s rituximabom.

V súčasnosti prebieha aktualizácia Súhrnu charakteristických vlastností lieku, v rámci ktorej budú doplnené upozornenia súvisiace s oportúnnyimi infekciami..

Požiadavky na hlásenia

Dovoľujeme si pripomenúť všetkým zdravotníckym pracovníkom, aby naďalej hlásili podozrenia na nežiaduce účinky spojené s liekom Levact v súlade s vnútroštátnym systémom spontánneho hlásenia.

Podozrenia na nežiaduce účinky hláste, prosím, Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, 825 08 Bratislava prostredníctvom elektronického

alebo tlačeneho formulára dostupného na webovej stránke ŠÚKL (www.sukl.sk), faxom + 421 2 507 01 237
alebo na mailovú adresu neziaduce.ucinky@sukl.sk

Všetky podozrenia na nežiaduce účinky lieku Levact môžu byť tiež hlásené spoločnosti Astellas Pharma GmbH mailom alebo telefonicky:

bijwerkingen@astellas.com, Tel: 0031 71 545 5991.

Alebo lokálnemu splnomocnenému zástupcovi

Mundipharma Ges.m.b.H. - o.z
Svätoplukova 28
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 2 63 811 611
mundipharma@mundipharma.sk
24-hodinové kontaktné číslo: 0905 216 899

S pozdravom

Ralph Nies, MD, MBA
EU Qualified Person for Pharmacovigilance

