

CAVE !

Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

Bendamustin – zvýšená úmrtnost v klinických studiích

20.4.2017

Vážená paní doktorko/ Vážený pane doktore,

Držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících bendamustin by Vás ve spolupráci se Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SUKL) a Evropskou lékovou agenturou chtěli informovat o nově zjištěných významných bezpečnostních údajích týkající se bendamustinu, zejména významných rizik jeho použití mimo schválené indikace.

Základní informace

- **Zvýšená úmrtnost** byla pozorována v nedávných klinických studiích, kde byl bendamustin použit v **neschválených léčebných kombinacích nebo mimo schválené indikace**. Fatální toxicitu způsobily především (oportunní) infekce, ale bylo hlášeno i několik fatálních srdečních, neurologických a respiračních toxicit.

Upozorňujeme lékaře předepisující bendamustin na významné bezpečnostní aspekty vyplývající z údajů zjištěných ze sledování po uvedení přípravku na trh:

- **Závažné a fatální infekce** při užívání bendamustinu zahrnovaly bakteriální (sepsa, pneumonie) a oportunní infekce, například zápal plic způsobený *Pneumocystis jirovecii* (PJP), infekce virem varicella zoster (VZV) a cytomegalovirovou infekci (CMV).

- **Reaktivace hepatitidy typu B** byla zaznamenána u pacientů, kteří jsou chronickými nositeli tohoto viru. Některé případy měly za následek akutní selhání jater nebo smrt.

- **Léčba bendamustinem může způsobit déletrvající lymfocytopenii (< 600 buněk/ μ l) a nízké počty CD4-pozitivních T-buněk (T-helper buněk) (< 200 buněk/ μ l), které mohou přetrvávat minimálně 7–9 měsíců po ukončení léčby**, především pokud se bendamustin použije v kombinaci s rituximabem. Pacienti s lymfopenií a nízkými počty CD4-pozitivních T-buněk jsou po léčbě bendamustinem náchylnější k (oportunním) infekcím.

- Souhrn údajů o přípravku se reviduje a upozornění týkající se (oportunních) infekcí se budou aktualizovat.

Doplňující informace

Bendamustin je indikován:

- Léčba první linie chronické lymfocytární leukémie (stádia B nebo C dle Bineta) u pacientů, pro které není vhodná kombinovaná chemoterapie obsahující fludarabin;

- V monoterapii k léčbě indolentního non-Hodgkinova lymfomu u pacientů, kteří progredovali během léčby rituximabem nebo režimem zahrnujícím rituximab nebo během 6 měsíců po takové léčbě;

- Léčba první linie mnohočetného myelomu (stádía II s progresí nebo stádía III dle Durie-Salmona) v kombinaci s prednisonem u pacientů starších 65 let, pro které není vhodná autologní transplantace kmenových buněk a kteří v době diagnózy trpí klinickou neuropatií, což vylučuje použití terapie obsahující thalidomid nebo bortezomib.

Podávání bendamustinu v kombinaci s rituximabem bylo ve studii BRIGHT spojeno se zvýšenou mortalitou a nepříznivým bezpečnostním profilem ve srovnání se standardním chemoterapeutickým režimem pro rituximab (rituximab plus cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison (R-CHOP) nebo rituximab plus cyklofosfamid, vinkristin a prednison (R-CVP)) při léčbě první linie indolentního non-Hodgkinova lymfomu (NHL) nebo lymfomu z pláštěvých buněk (MCL). Stejně tak v nedávné klinické studii zkoumající účinnost a bezpečnost u dříve neléčeného folikulárního lymfomu byla kombinace bendamustinu s obinutuzumabem nebo rituximabem spojena s vysokou mírou úmrtnosti: 5,6 % (19 pacientů při léčbě kombinací obinutuzumab-bendamustin a 4,4 % (15 pacientů) při léčbě kombinací rituximab-bendamustin oproti 1,6 - 2 % při léčbě kombinacemi cyklofosfamid-doxorubicin-vinkristin-prednison (CHOP)-rituximab, CHOP-obinutuzumab, cyklofosfamid-vinkristin-prednison (CVP)-rituximab a CVP-obinutuzumab (studie GALLIUM). Kromě toho byla v loňském roce zaznamenána zvýšená úmrtnost v klinických studiích zkoumajících léčbu chronické lymfatické leukémie (CLL) a indolentního NHL po podání kombinace bendamustin-rituximab-idelalisib v off-label indikaci.

Nedávná bezpečnostní analýza poregistračních dat navíc ukázala **zvýšenou frekvenci výskytu oportunních infekcí** po léčbě bendamustinem. Frekvence výskytu a následky infekcí se zdají být vysoce variabilní a závislé na klinickém prostředí. Vysoká frekvence výskytu (oportunních) infekcí může souviset s lymfocytopenií a nízkými počty CD4-pozitivních T-buněk (T-helper buněk). U významného počtu pacientů byla hlášena lymfocytopenie (< 600 buněk/μl) a nízké počty CD4-pozitivních T-buněk (T-helper buněk) (< 200 buněk/μl) po dobu minimálně 7–9 měsíců po ukončení léčby bendamustinem, především pokud se bendamustin používal v kombinaci s rituximabem.

Přehodnocení bezpečnosti zjistilo celkem 245 případů cytomegalovirové (CMV) infekce (5% fatálních), 206 případů infekce virem varicella zoster (VZV) (1% fatálních), 79 případů pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* (PJP) (42% fatálních) a 42 případů reaktivity hepatitidy typu B (HBV) (18% fatálních). Většina případů byla hodnocena jako příčinná souvislost s léčbou bendamustinem a podstatný počet pacientů se zotavil po vysazení bendamustinu a/nebo podání korektivní medikace. Navíc nedávné údaje naznačují vyšší frekvence výskytu oportunních infekcí v porovnání s předchozími údaji a výrazně vyšší míru infekcí v porovnání s očekávanou incidencí v této populaci. V souhrnné analýze dřívějších studií s bendamustinem v monoterapii (n = 564), byla četnost VZV, PJP a CMV příhod 4,1% (v rozmezí 2-15%), 0,4% (v rozmezí 0 až 2%); a 0,9% (rozmezí 0-5%), s jedním hlášeným úmrtím způsobeným reaktivací CMV.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Podezření na nežádoucí účinky lze také hlásit přímo příslušnému držiteli rozhodnutí o registraci. Kontaktní údaje pro hlášení lze nalézt v SPC příslušného léčivého přípravku. SPC léčivých přípravků je možné vyhledat na stránkách SÚKL (<http://www.sukl.cz/>) v databázi léků (<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>).

Tento informační dopis se vztahuje na všechny léčivé přípravky s obsahem bendamustinu, které jsou obchodovány v České republice.

LEVACT

Držitel rozhodnutí o registraci: Astellas Pharma GmbH, Mnichov, Německo

Zastoupení v ČR: Mundipharma GesmbH., Austria - org. složka ČR, Karolinská 650/1, 186 00 Praha 8

Email: phvmundi@mundipharma.cz

Tel.: +420 222 318 221

LYNETORIL

Držitel rozhodnutí o registraci: Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Vídeň, Rakousko

Zastoupení v ČR: Chiesi CZ s.r.o., Na Květnici 33, 14700 Praha 4

Email: chiesi-cz@chiesi.com

Tel.: +420 261 221 745

BENDAMUSTINE GLENMARK

Držitel rozhodnutí o registraci: Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Tower City, Hvězdova 1716/2b, 140 00 Praha 4

Email: pvg@glenmarkpharma.com

Tel.: +420 227629 511

BENDAMUSTIN MEDAC

Držitel rozhodnutí o registraci: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate m.b.H., Wedel, Německo

Zastoupení v ČR: Medac GmbH – organ. sl., Kamenná čtvrť 63, 639 00 Brno

Email: j.krcmar@medac.eu

Tel.: +420 543 212 306

BENDAMUSTINE ACCORD

Držitel rozhodnutí o registraci: Accord Healthcare Ltd., North Harrow, Middlesex, Velká Británie

Zastoupení v ČR: Accord Healthcare s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4

Email: inovakova.reg@seznam.cz

Tel.: +420 724 926 264

LEDUFAN

Držitel rozhodnutí o registraci: Egis Pharmaceuticals PLC, 1106 Budapešť, Maďarsko

Zastoupení v ČR: EGIS Praha, spol. r. o., Ovocný trh 1096/8, 110 00 Praha 1

Email: farmakovigilance@egispraha.cz

Tel.: +420 227 129 600