



Podgorica, 04.12.2017.

PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

Ribomustin (bendamustin) - primijećen povećan mortalitet u skorašnjim kliničkim studijama za bendamustin

Poštovani,

Inmed d.o.o. u svojstvu nosioca dozvole za lijek Ribomustin (bendamustin), u saradnji sa Agencijom za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS), Vas obavještava o značajnim novim bezbjednosnim informacijama:

Sažetak

- **Povećan mortalitet** je primijećen u skorašnjim kliničkim studijama gdje je bendamustin korišćen za **neodobrene kombinovane terapije, ili van odobrenih indikacija**. Fatalna toksičnost je bila najčešće posljedica (oportunističkih) infekcija, ali su bile prijavljivane i određene fatalne kardiološke, neurološke i respiratorne toksičnosti.
- **Ozbiljne i fatalne infekcije** su nastale prilikom primjene bendamustina, uključujući bakterijske (sepsa, pneumonija) i oportunističke infekcije poput *Pneumocystis jirovecii* pneumonije (PJP), *varicella zoster virus* (VZV) i *cytomegalovirus* (CMV) infekcija.
- Takođe je primijećena **reaktivacija hepatitsa B** kod pacijenata koji su hronični nosioci virusa. Određeni slučajevi su doveli do akutne insuficijencije jetre, ili do fatalnog ishoda.
- Liječenje bendamustinom može izazvati **produženu limfocitopeniju (<600 ćelija/ μ l) i nizak broj CD4-pozitivnih T-ćelija (T-pomoćničkih ćelija) (< 200 ćelija/ μ l) koja može da traje najmanje 7-9 mjeseci nakon završetka terapije**, naročito ukoliko je bendamustin kombinovan sa rituksimabom. Pacijenti sa limfopenijom i niskim brojem CD4-pozitivnih T-ćelija nakon liječenja bendamustinom su podložniji (oportunističkim) infekcijama.

Dodatne informacije

Bendamustin je indikovano za:

- Prva linija terapije hronične limfocitne leukemije (prema Binet klasifikaciji, stadijum B ili C) kod pacijenata kod kojih hemoterapija u kombinaciji sa fludarabinom nije adekvatna;
- Kod indolentnog non-Hoćkinovog limfoma kao monoterapija kod pacijenata kod kojih je bolest progredirala tokom, ili u roku od 6 mjeseci nakon terapije rituksimabom ili terapijskim protokolom koji uključuje rituksimab;
- Prva linija terapije multiplog mijeloma (prema Durie-Salmon klasifikaciji, stadijum II koji progredira, ili stadijum III) u kombinaciji sa prednizonom kod pacijenata starijih od 65 godina koji nisu pogodni kandidati za autologu transplantaciju stem ćelija i koji imaju kliničku neuropatiju u vrijeme dijagnoze, koja isključuje primjenu talidomida ili bortezomiba.

Nedavne kliničke studije su pokazale **povećanu stopu mortaliteta** kada je bendamustin korišćen u neodobrenim terapijskim kombinacijama ili van odobrenih indikacija. Fatalna toksičnost je uzrokovana prevashodno nastalim infekcijama, ali su takođe prijavljene i fatalna kardijalna, neurološka i respiratorna toksičnost.

Detaljno, u BRIGHT studiji je bendamustin doveden u vezu sa povećanom stopom smrtnosti i neželjenim bezbjednosnim profilom kada je primijenjen u kombinaciji sa rituksimabom – u poređenju sa standardnim rituksimab terapijskim protokolom/režimom (rituksimab plus ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin i prednizolon (eng. akronim R-CHOP), ili rituksimab plus ciklofosamid, vinkristin i prednizolon (eng. akronim R-CVP)) – kao terapija prve linije kod indolentnog non-Hoćkinovog limfoma (eng. akronim NHL) ili limfoma mantl ćelija (MCL). Slično, u nedavnoj kliničkoj studiji koja se bavila efikasnošću i bezbjednošću kod prethodno neliječenog folikularnog limfoma, kombinacija bendamustina sa obinutuzumabom ili rituksimabom je dovedena u vezu sa visokom stopom smrtnosti: 5,6% (19 pacijenata) za obinutuzumab-bendamustin i 4,4% (15 pacijenata) za rituksimab-bendamustin kombinaciju, vs. 1,6-2% za kombinaciju ciklofosamid-doksorubicin-vinkristin-prednizon (CHOP)-rituksimab, CHOP-obinutuzumab, ciklofosamid-vinkristin-prednizon (CVP)-rituksimab i CVP-obinutuzumab (GALLIUM studija). Štaviše, povećan mortalitet je prijavljen/primijećen i u kliničkim studijama od prošle godine, koje su se bavile tretmanom hronične limfocitne leukemije (HLL) i indolentnog non-Hoćkinovog limfoma, kod *off-label* kombinacije bendamustin-rituksimab-idelalisib.

Dodatno, nedavna analiza bezbjednosti postmarketinških podataka je pokazala značajan **porast učestalosti oportunističkih infekcija** nakon terapije bendamustinom. Ova pregledna studija je takođe istakla potencijal za razvoj limfocitopenije (< 600 ćelija/ μ l) i nizak broj CD4+ T-ćelija (konkretno T-pomoćničkih ćelija) (< 200 ćelija/ μ l), posebno kada se bendamustin kombinuje sa rituksimabom.

U okviru analize bezbjednosti lijeka obuhvaćeno je 245 slučajeva citomegalovirusne (CMV) infekcije (od čega 5% fatalne), 206 slučajeva varičela zoster virusne (VZV) infekcije (1% fatalne), 79 slučajeva *Pneumocystis jirovecii* pneumonije (PJP) (42% fatalne) i 42 slučaja reaktivacije hepatitis B virusa (HBV) (18% fatalnih). Kod većine slučajeva je procijenjeno da postoji uzročno posljedična povezanost sa terapijom bendamustinom, a zabilježen je i značajan broj oporavaka nakon obustave primjene bendamustina i/ili nakon što je korektivni tretman sproveden. Dodatno, skorašnji podaci sugerišu povećanu učestalost oportunističkih infekcija u poređenju sa pređašnjim podacima, i značajno veću stopu učestalosti u poređenju sa očekivanim oportunističkim infekcijama u ovoj populaciji. U objedinjenoj analizi više studija istorije monoterapije bendamustinom (n=564), učestalost VZV, PJP i CMV je redom bila 4,1% (opseg 2-15%), 0,4% (opseg 0-2%); i 0,9% (opseg 0-5%), uključujući i jedan prijavljeni smrtni slučaj usljed reaktivacije CMV.

Čini se da su i učestalost i ishod infekcija veoma promjenljivi i zavisni od bolničkih uslova. Visoka učestalost (oportunističkih) infekcija može biti povezana sa limfocitopenijom i niskim brojem CD4+ T-ćelija (T-pomoćničkih ćelija). Limfocitopenija (< 600 ćelija/ μ l) i nizak broj CD4+ T-ćelija (T-pomoćničkih ćelija) (< 200 ćelija/ μ l) najmanje 7-9 mjeseci nakon završetka terapije bendamustinom, su prijavljeni kod značajnog broja pacijenata, posebno kada je bendamustin kombinovan sa rituksimabom.

Shodno svemu navedenom, revidira se sažetak karakteristika lijeka i ažuriraju se upozorenja vezana za nastanak (oportunističkih) infekcija.

Poziv na prijavljivanje neželjenih dejstava

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka prijavite Odjeljenju za farmakovigilancu CALIMS, popunjavanjem obrasca za prijavu neželjenog dejstva lijeka koji možete preuzeti sa portala CALIMS (www.calims.me) i poslati na jedan od sljedećih načina:

Poštom na adresu:

Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore
Bulevar Ivana Crnojevića 64A
81000 Podgorica
Tel: 020 310 280
Fax: 020 310 581

Elektronskom poštom: nezeljenadejstva@calims.me

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka možete prijaviti i:

- putem **IS zdravstvene zaštite** (ukoliko Vam je dostupna aplikacija za prijavljivanje neželjenih reakcija)
- pomoću **aplikacije za online** prijavu, kojoj se pristupa preko portala CALIMS – www.calims.me.

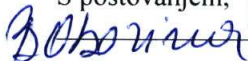
Kada prijavljujete neželjeno dejstvo lijeka, molimo Vas da navedete što je moguće više podataka, uključujući informacije o istoriji bolesti, istovremeno primjenjivanim lijekovima, datumu ispoljavanja neželjenog dejstva i datumu primjene lijeka pod sumnjom.

Kontakt podaci nosioca dozvole za lijek:

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka Ribomustin možete takođe prijaviti i kompaniji Inmed d.o.o. odgovornom licu za farmakovigilancu, ili stručnom saradniku, koji će obraditi slučaj i dostaviti ga CALIMS. Kontakt podaci nosioca dozvole:

Inmed d.o.o. Podgorica
Vojislavljevića 76, Podgorica, Crna Gora
tel/fax: +382 (0) 20 642 541
e-mail: oborina@t-com.me

S poštovanjem,



Bransilavka Oborina, odgovorna osoba za farmakovigilancu

