

Data 20.01.2023

Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia

Bendamustine Accord (bendamustyny chlorowodorek), 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: ryzyko zwiększonej śmiertelności podczas błędnego podawania produktu leczniczego

Szanowni Państwo,

Firma Accord we współpracy z Europejską Agencją Leków i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych pragnie poinformować o dostępności Komunikatu do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczącego produktu Bendamustine Accord.

Podsumowanie

W ostatnich badaniach klinicznych zaobserwowano zwiększoną śmiertelność podczas stosowania produktu Levact® (bendamustyna) w niezatwierdzonych terapiach skojarzonych lub poza zatwierdzonymi wskazaniami. Działanie toksyczne prowadzące do zgonu było spowodowane głównie zakażeniami (oportunistycznymi), ale zgłoszono również śmiertelne przypadki związane z toksycznym wpływem na serce, układ nerwowy i oddechowy.

Istnieje możliwość wystąpienia błędnego podania produktu leczniczego, biorąc pod uwagę wyższe stężenie w ml w porównaniu z innymi dopuszczonymi produktami bendamustyny (10 razy wyższe stężenie na ml) w poszczególnych krajach.

Lekarzom przepisującym produkt leczniczy przypomina się o ważnych aspektach profilubezpieczeństwa wynikających z danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Podczas stosowania produktu Levact® (bendamustyna) wystąpiły poważne i prowadzące do śmierci zakażenia, w tym zakażenia bakteryjne (posocznica, zapalenie płuc) i zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (PJP), wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV – łac. *Varicella zoster virus*) oraz wirus cytomegalii (CMV – łac. *Cytomegalovirus*).
- Nastąpiła również reaktywacja zapalenia wątroby typu B u pacjentów będących przewlekłymi nosicielami tego wirusa. W niektórych przypadkach doszło do ostrej niewydolności wątroby lub zgonu.
- Leczenie bendamustyną może powodować przedłużoną limfocytopenię (<600 komórek/ μ l) i niską liczbę limfocytów T CD4+ (limfocyty T pomocnicze) (<200 komórek/ μ l), która może utrzymywać się przez co najmniej 7-9 miesięcy po zakończeniu leczenia, zwłaszcza gdy bendamustyna jest łączona z rytuksymabem. Pacjenci z limfopenią i niską liczbą limfocytów T CD4+ po leczeniu bendamustyną są bardziej podatni na zakażenia (oportunistyczne).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Produkt Bendamustine Accord jest zalecany w następujących wskazaniach:

- Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) u pacjentów, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę.
- Leczenie chłoniaków nieziarnicznych o powolnym przebiegu w monoterapii u pacjentów z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.
- Leczenie pierwszego rzutu szpiczaka mnogiego (stadium II z progresją lub stadium III wg Durie-Salmon) w skojarzeniu z prednizonem, u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.

W ostatnich badaniach klinicznych z produktem Levact® (bendamustyna) zaobserwowano zwiększoną śmiertelność, gdy bendamustyna była stosowana w niezatwierdzonym leczeniu skojarzonym lub poza zatwierdzonymi wskazaniami. Działanie toksyczne prowadzące do zgonu było spowodowane głównie zakażeniami, ale zgłoszono również śmiertelne przypadki związane z toksycznym wpływem na serce, układ nerwowy i oddechowy.

W badaniu BRIGHT produkt Levact® (bendamustyna) był związany ze zwiększoną śmiertelnością i niekorzystnym profilem bezpieczeństwa, gdy był stosowany w połączeniu z rytuksymabem – w porównaniu ze standardowym schematem chemioterapii rytuksymabem (rytuksymab plus cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon [R-CHOP] lub rytuksymab plus cyklofosfamid, winkrystyna i prednizon [R-CVP]) – w leczeniu pierwszego rzutu chłoniaka nieziarnicznego (NHL – ang. non-Hodgkin lymphoma) o powolnym przebiegu lub chłoniaka z komórek płaszczka (MCL – ang. mantle cell lymphoma). Podobnie w niedawnym badaniu klinicznym oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo terapii wcześniej nieleczzonego chłoniaka grudkowego, skojarzenie bendamustyny z obinutuzumabem lub rytuksymabem wiązało się z wysokim odsetkiem zgonów: 5,6% (19 pacjentów) dla obinutuzumabu z bendamustyną i 4,4% (15 pacjentów) dla rytuksymabu z bendamustyną w porównaniu z 1,6-2% dla połączenia cyklofosfamid-doksorubicyna-winkrystyna-prednizon (CHOP)-rytuksymab, CHOP-obinutuzumab, cyklofosfamid-winkrystyna-prednizon (CVP)-rytuksymab i CVP-obinutuzumab (badanie GALLIUM). Ponadto w ubiegłym roku w badaniach klinicznych dotyczących leczenia przewlekłej białaczki limfatycznej (CLL – ang. chronic lymphatic leukemia) i NHL o powolnym przebiegu zgłoszono zwiększoną śmiertelność w przypadku stosowania połączenia bendamustyna-rytuksymab-idelalazyb w niezarejestrowanych wskazaniach.

Ponadto niedawna analiza bezpieczeństwa danych po wprowadzeniu do obrotu produktu Levact® (bendamustyna) wykazała zwiększoną częstość zakażeń oportunistycznych po leczeniu bendamustyną. W przeglądzie podkreślono również możliwość wystąpienia limfocytopenii (<600 komórek/ μ l)) i niskiej liczby limfocytów T CD4+ (limfocyty T pomocnicze) (<200 komórek/ μ l)), w szczególności w przypadku połączenia bendamustyny z rytuksymabem.

W tym badaniu z produktem Levact® (bendamustyna) podczas przeglądu bezpieczeństwa stwierdzono łącznie 245 przypadków zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) (5% śmiertelnych), 206 przypadków zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) (1% śmiertelnych), 79 przypadków zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PJP) (42% śmiertelnych) i 42 przypadki reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) (18% śmiertelnych). Większość przypadków została oceniona jako

przyczynowo związane z leczeniem bendamustyną, a znaczna liczba pacjentów wyzdrowiała po odstawieniu bendamustyny i (lub) wdrożeniu leczenia naprawczego. Ponadto najnowsze dane sugerują częstsze występowanie zakażeń oportunistycznych w porównaniu z poprzednimi danymi oraz znacznie wyższe wskaźniki w porównaniu z podstawową zachorowalnością w tej populacji. W zbiorczej analizie historycznych badań dotyczących stosowania bendamustyny w monoterapii (n =564) częstość występowania zakażeń VZV, PJP i CMV wynosiła odpowiednio 4,1% (zakres 2- 15%), 0,4% (zakres 0-2%) i 0,9% (zakres 0-5%), z jednym zgłoszonym zgonem spowodowanym reaktywacją CMV.

Zarówno częstotliwość, jak i skutki zakażeń wydają się być bardzo zmienne i zależne od warunków klinicznych. Wysoka częstotliwość zakażeń (oportunistycznych) może być związana z limfocytopenią i niską liczbą limfocytów T CD4+ (limfocyty T pomocnicze). U znacznej części pacjentów zgłaszano limfocytopenię (< 600 komórek/ μ l) i niską liczbę limfocytów T CD4+ (limfocyty T pomocnicze) (<200 komórek/ μ l) przez co najmniej 7-9 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem Levact® (bendamustyna), zwłaszcza gdy bendamustyna była łączona z rytuksymabem.

W związku z tym Charakterystyka produktu leczniczego została poprawiona, a ostrzeżenia dotyczące zakażeń (oportunistycznych) są aktualizowane.

Podczas rozcieńczania chlorowodoru bendamustyny 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, lekarz powinien przestrzegać następujących kroków.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji rozcieńczyć 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań, a następnie podać w infuzji dożylniej. Należy stosować technikę aseptyczną. Stosując technikę aseptyczną należy pobrać z fiolki produktu Bendamustine Accord, 25 mg/ml, objętość potrzebną do uzyskania wymaganej dawki. Całkowitą zalecaną dawkę produktu Bendamustine Accord, 25 mg/ml należy rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu, aby uzyskać końcową objętość około 500 ml.

Podczas rozcieńczania produktu należy zauważyć, że stężenie (25 mg/ml) bendamustyny w produkcie Bendamustine Accord jest wyższe niż w zwykłych koncentratyach bendamustyny, otrzymywanych w wyniku rekonstytucji produktów leczniczych zawierających bendamustynę w proszku. Błąd w tym rozcieńczeniu może prowadzić do błędnego podania produktu leczniczego.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane związane ze stosowaniem bendamustyny zgodnie z zasadami zgłaszania działań niepożądanych za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego Accord Healthcare Polska
ul. Taśmowa 7

02-677 Warszawa

tel: + 48 22 577 28 00

fax: + 48 22 577 29 01

email: office@accord-healthcare.pl