

ПИСМО ДО ЗДРАВСТВЕНИ РАБОТНИЦИ

[Ribomustin (Рибомустин) 25mg прашок за концентрат за раствор за инфузија; Ribomustin (Рибомустин) 100mg прашок за концентрат за раствор за инфузија] (bendamustine) -

Зголемена смртност забележана во неодамнешни клинички студии за bendamustin

Почитуван здравствен работник,

Во договор со Агенцијата за лекови и медицински средства, ПХАРМАЛИНК Б&ГП ДООЕЛ Скопје, како Носителот на одобрението за ставање на лекот Рибомустин во промет во Македонија, во името на производителот Astellas, сака да Ве информира за важна нова информација во врска со безбедноста на Рибомустин (bendamustin, исто така достапен како генерички).

Содржина

- **Зголемена смртност** беше забележана во неодамнешни клинички студии кога bendamustin бил употребен во **неодобрени комбинации за третман или надвор од одобрените индикации**. Фаталните токсични ефекти главно се должат на (опортунистички) инфекции, но исто така пријавени беа и некои фатални срцеви, невролошки и респираторни токсични несакани ефекти.

Докторите кои го препишуваат ги потсетуваме на важни аспекти од безбедносниот профил што произлегуваат од постмаркетиншки податоци:

- **Појавени се сериозни и фатални инфекции** при примена на bendamustin, кои вклучуваат бактериски (сепса, пневмонија) и опортунистички инфекции како што се пневмонија предизвикана од *Pneumocystis jirovecii* (PJP), varicella zoster virus (VZV) и cytomegalovirus инфекција (CMV).
- **Реактивирање на хепатит Б** кај пациенти кои се хронични носители на овој вирус се појавило. Некои случаи резултирале со акутна хепатална инсуфициенција или фатален исход.
- **Третманот со bendamustin може да предизвика пролонгирана лимфоцитопенија (<600 клетки/ μ l) и ниски нивоа на CD4-позитивни Т-клетки (Т-клетки помошнички) (<200 клетки/ μ l) кои може да продолжат најмалку 7-9 месеци по завршувањето на третманот, особено кога е bendamustin се комбинира со rituximab. Пациентите со лимфопенија и ниски нивоа на CD4-позитивни Т-клетки по третманот со bendamustin се поосетливи кон (опортунистички) инфекции.**



- Збирниот извештај за особините на лекот е ревидиран и преупредувањата кои се однесуваат на (опортунистички) инфекции се ажурирани.

Образложение на информацијата за безбедност на лекот

Bendamustin е индициран за:

- Прва линија на третман на хронична лимфоцитна леукемија (Binet стадиум В или С) кај пациенти кај кои комбинираната терапија со fludarabine не е соодветна.
- Како монотерапија кај индолентна форма на не-Хочкин лимфом, кај пациенти кај кои имало прогресија на состојбата во период од 6 месеци по терапијата со rituximab или со протокол што содржи rituximab.
- Прва линија на третман на мултипен миелом (Durie-Salmonn стадиум II со прогресија или стадиум III) во комбинација со prednisone кај пациенти постари од 65 години и кои не се соодветни за автологна трансплантација на матични клетки и кои имале клиничка невропатија за време на дијагностицирање на болеста со што се спречува употребата на терапии што вклучуваат thalidomide или bortezomib.

Во неодамнешни клинички студии, зголемена смртност била забележана кога bendamustin бил употребуван во неodobrenи комбинации за третман или надвор од одобрените индикации. Фаталните токсични ефекти биле главно инфекции, но исто така пријавени се некои фатални кардиолошки, невролошки и респираторни токсични ефекти.

Подетално, bendamustin бил поврзан со зголемена смртност и неповолен безбедносен профил кога се користел во комбинација со rituximab споредено со стандардниот режим на rituximab- хемотерапија (rituximab плус cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, и prednisone (R-CHOP) или rituximab плус cyclophosphamid, vincristin и prednisone (R-CVP)) - за прва линија третман на индолентна форма на не-Хочкин лимфом (NHL) или лимфом на мантијалните клетки (MCL mantle cell lymphoma) во BRIGHT студијата. Слично, во неодамнешно клиничко истражување во кое се испитувала ефикасноста и безбедноста кај претходно нетретирани фоликуларни лимфом, комбинацијата на bendamustin со obinutuzumab или rituximab била поврзана со висока стапка на смртност: 5.6% (19 пациенти) за obinutuzumab-bendamustin и 4.4% (15 пациенти) за rituximab-bendamustin наспроти 1,6-2% за cyclophosphamide-doxorubicin-vincristine-prednisone (CHOP) - rituximab, CHOP-obinutuzumab, cyclophosphamid-vincristin-prednisone (CVP)-rituximab и CVP-obinutuzumab (GALLIUM студија). Покрај тоа, зголемен морталитет во клиничките студии за испитување на третман на хронична лимфатична леукемија (CLL) и индолентен NHL било пријавено поради употреба на неodobrena комбинација bendamustine-rituximab-idelalisib минатата година.

Во прилог на ова, неодамнешна анализа за безбедност на постмаркетиншки податоци покажала сигнал за **зголемена зачестеност на опортунистички инфекции** по третманот со bendamustin. Прегледот, исто така, го потенцираше потенцијалот на

лимфоцитопенија (<600 клетки/ μ l) и ниски нивоа на CD4-позитивни Т-клетки (Т-клетки помошнички) (<200 клетки/ μ l) особено кога bendamustin бил комбиниран со rituximab.

Вкупно, 245 случаи на инфекција со cytomegalovirus(CMV) (5% фатални), 206 случаи на инефекција со varicella zoster virus (1% фатални), 79 случаи на пневмонија предизвикана од Pneumocystis jirovecii (PJP) (42% фатални) и 42 случаи на реактивација на hepatitis B virus (HBV) (18% фатални) биле идентификувани во оваа безбедносна процена. Поголемиот дел од случаите биле оценети како случајно поврзани со третманот со bendamustin и значителен број оздравеле откако bendamustin бил прекинат и/ или биле давани лекови за подобрување на состојбата. Дополнително, неодамнешни податоци сугерираат на поголема зачестеност на опортунистички инфекции во споредено со претходните податоци, и значително повисоки стапки во споредба со позадинската инциденца кај оваа популација. Во здружена анализа на испитувања за монотерапија со bendamustin историски (n = 564), фреквенцијата на настаните со VZV, PJP и CMV изнесува 4,1% (опсег 2-15%), 0,4% (опсег 0-2%); и 0,9% (опсег од 0-5%), соодветно со еден смртен исход смрт предизвикан од реактивација на CMV.

И фреквенцијата и исходот на инфекциите се чини дека се многу варијабилни и зависни од клиничкото поставување. Високите фреквенции на (опортунистички) инфекции може да бидат поврзани со лимфоцитопенија и ниски нивоа на **CD4-позитивни Т-клетки (Т-клетки помошнички)**. Лимфоцитопенија (<600 клетки/ μ l) и ниски нивоа на CD4-позитивни Т-клетки (Т-клетки помошнички) (<200 клетки/ μ l) по најмалку 7-9 месеци по завршувањето на третманот со bendamustin биле пријавени кај значителен дел од пациентите, особено кога bendamustin е комбиниран со rituximab.

Како последица на ова, Збирниот извештај за особините на лекот и преупредувањата кои се однесуваат на (опртунистички) инфекции се ажурирани.

Повик за пријавување

Здравствените работници се потсетуваат да продолжат да ги пријавуваат сите сомнителни несакани реакции од овој лек во согласност со Националниот систем за фармаковигиланца.

Во случај на сомневање за несакани реакции поврзани со Рибомустин, истите треба да бидат пријавени во согласност со Националниот систем за фармаковигиланца, во Националниот центар за фармаковигиланца, МАЛМЕД.

Во случај на сомневање за несакани реакции поврзани со Рибомустин, истите може исто така да бидат пријавени до Носителот на одобрението за ставање на Рибомустин во промет во Македонија:

ПХАРМАЛИНК Б&ГП ДООЕЛ Скопје

Телефон: 02 3155 040 Број на факс: 02 3299 177

Email: pharmalinkbgp@pharmalinkbgp.com.mk

