

HİZMETE ÖZEL



T.C. Sağlık Bakanlığı
Tıbbi Cihaz ve
Tıbbi Cihaz Kurumu

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı : 46977249-510.01.10-E.92772

18.05.2018

Konu : Bendamustin Sayın Sağlık Mesleği
Mensubu Mektubu

TÜRK ECZACILARI BİRLİĞİ
Willy Brandt Sokak No:9 06690
ÇANKAYA/ANKARA

Sağlık mesleği mensuplarının ilaç güvenliliği ile ilgili konularda meydana gelen gelişmelerden ivedilikle haberdar olmaları amacıyla Sayın Sağlık Mesleği Mensubu Mektubu (SSMMM) dağıtılması uygulaması Kurumumuzca yürütülmektedir. Bu doğrultuda, **bendamustin** içeren ilaçların onaylanmamış kombinasyon tedavilerinde veya onaylı endikasyonları dışında kullanıldığında artmış mortalite hakkında önemli bilgileri içeren ve Kurumumuzca onaylanan ekteki SSMMM'nin resmi internet sitenizin ana sayfasında duyurularak üyelerinize ulaştırılması hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Uzm. Ecz. Gamze ÖZBİLEN ÖZTÜRK
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı V.

Ek: Bendamustin Sayın Sağlık Mesleği Mensubu Mektubu (4 sayfa)

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00– Fax : (0 312) 218 34 60 www.titek.gov.tr





15.05.2018

BENDAMUSTİN: ONAYLANMAMIS KOMBİNASYON TEDAVİLERİNDE VEYA ONAYLI ENDİKASYONLARI DIŞINDA KULLANILDIĞINDA ARTMIŞ MORTALİTE HAKKINDA BİLGİLENDİRME

Sayın Doktor,

Bu mektubun amacı, bendamustinin onaylanmamış kombinasyon tedavilerinde veya onaylı endikasyonları dışında kullanılması sonrasında, mortalitedeki artış hakkında sizleri bilgilendirmektedir. Bu mektup, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrol Tabi Maddeler Dairesi Başkanlığı ile mutabık kalınarak hazırlanmıştır. Bu mektuba www.titck.gov.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

Özet:

- Bendamustin, **onaylanmamış kombinasyon tedavilerinde (obinutuzumab ve rituksimab) veya onaylı endikasyonları dışında (foliküler lenfoma) kullanıldığında mortalitenin arttığı** güncel klinik çalışmalarda gözlenmiştir.
- Fatal toksisitelerin ana sebebi fırsatçı enfeksiyonlar olsa da bazı fatal, kardiyak, nörolojik ve solunum yolları toksisiteleri de bildirilmiştir.

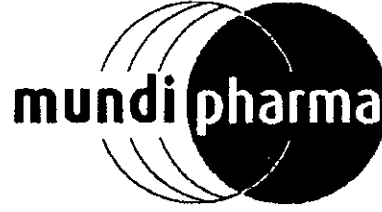
Güvenlilik sorunu ve tavsiyeler üzerine ayrıntılı bilgiler (Bkz Ek):

Reçete eden hekimlere pazarlama sonrası ortaya çıkan güvenlilik profili hakkında önemli hatırlatmalar:

- Bendamustin ile bakteriyel (sepsis, pnömoni) ve *Pneumocystis jiravecii pnömonisi (PJP)*, varicella zoster virüsü (VZV) ve *sitomegalovirüs (CMV)* enfeksiyonu gibi fırsatçı enfeksiyonları içeren, **ciddi ve ölümcül enfeksiyonlar meydana gelmiştir.**
- Hepatit B virüsünün kronik taşıyıcıları olan hastalarda, **Hepatit B'nin yeniden aktivasyonu** meydana gelmiştir. Bazı vakalarda akut karaciğer yetmezliği veya ölümle sonuçlanmıştır.
- Özellikle rituksimab ile kombine edildiğinde, **bendamustin tedavisi, tedavinin tamamlanmasından sonra en az 7-9 ay süreyle devam edebilen uzamış lenfositopeni (<600 hücre/ μ l) ve düşük CD4 - pozitif T hücre (yardımcı T hücre) sayısına (<200 hücre/ μ l) neden olabilmektedir.**

MUNDIPHARMA ECZA ÜRÜNLERİ SANAYİ VE TİCARET LİMİTED ŞİRKETİ

Büyükdere Caddesi Yapı Kredi Plaza C Blok No:40-41 Kat:17 Levent Beşiktaş – İstanbul / Türkiye
Beşiktaş V.D. 6230231728 MERSIS No : 0623023172800015 İ.T.O Sicil No: 525283



- Bendamustin ile tedaviyi takibe lenfopeni ve düşük CD4 - pozitif T hücre sayıları olan hastalar, fırsatçı enfeksiyonlara daha duyarlıdırlar.
- İlgili ilaçların kısa ürün bilgileri ve kullanma talimatları fırsatçı enfeksiyonlar ile ilgili uyarılar açısından güncellenecektir. Ayrıca 28.02.2018 tarihi itibariyle Ülkemizde ruhsatlı bendamustin içeren ilaçlara ait 'Foliküler lenfoma' endikasyonu; 'Rituksimab ve veya Rituksimab içeren kombinasyon tedavisi esnasında veya ilk 6 ayda progresyon gelişen indolent lenfomalarda monoterapi olarak endikedir' şeklinde düzenlenmiştir.

Raporlama gerekliliği:

Bendamustin içeren ilaçları reçete ederken yukarıda bulunan güvenlik uyarılarına dikkat edilmesini ve bu ilaçların kullanımı sırasında advers reaksiyon oluşması durumunda Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ni (TÜFAM) (e-posta: tufam@titek.gov.tr, faks: 0312 218 38 99, 0 800 314 00 04) ve/veya Mundipharma Ecza Ürünleri San. ve Tic. Ltd. Şti.'yi (e-posta: ilacguvenligi@mundipharma.com.tr ve pv@deltapv.com ; tel: 0212 317 47 57 ve 0216 385 93 33; faks: 0212 317 47 01 ve 0216 385 97 07) bilgilendirmenizi hatırlatırız.

Saygılarımızla

Dr. Burak Pakkal

Medikal ve Ruhsatlandırma İşleri Direktörü

İmza:

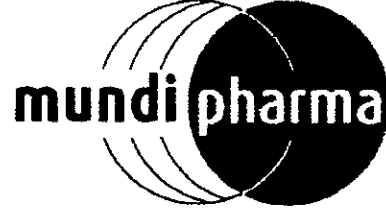
Ecz. Betül Aydoğan

Farmakovijilans Yetkilisi

İmza:

MUNDIPHARMA ECZA ÜRÜNLERİ SANAYİ VE TİCARET LİMİTED ŞİRKETİ

Büyükdere Caddesi Yapı Kredi Plaza C Blok No:40-41 Kat:17 Levent Beşiktaş – İstanbul / Türkiye
Beşiktaş V.D. 6230231728 MERSIS No : 0623023172800015 İ.T.O Sicil No: 525283



EK:

Güvenlilik sorunu ve tavsiyeler üzerine avrıntılı bilgiler

Mantle hücreli lenfoma (MCL) veya indolent-non-Hodgkin lenfomanın (NHL) ilk basamak tedavisi için, standart rituksimab- kemoterapi rejimi (R-CHOP* veya R-CVP**) ile bendamustin-rituksimab kombinasyonunun karşılaştırıldığı BRIGHT çalışmasında, bendamustin-rituksimab kombinasyonunun mortalitede artışa ve olumsuz bir güvenlilik profiline neden olduğu gösterilmiştir.

Benzer şekilde önceden tedavi edilmemiş foliküler lenfomada etkililik ve güvenliliğin araştırıldığı güncel bir çalışmada (GALLIUM) bendamustinin obinutuzumab ya da rituksimab ile kombinasyonu, yüksek ölüm oranlarıyla ilişkilendirilmiştir. Ölüm oranları:

- obinutuzumab-bendamustin kombinasyonunda %5.6 (19 hasta);
- rituksimab-bendamustin %4.4 (15 hasta) karşı CHOP-rituksimab, CHOP-obinutuzumab – CVP - rituksimab ve CVP - obinutuzumab kombinasyonlarında ise %1.6-2;

Bundan başka geçtiğimiz yıl KLL ve indolent NHL tedavisinde bendamustin – rituksimab - idelalisibin endikasyon dışı olarak kombine kullanımını araştıran klinik çalışmalarda da mortalitede artış bildirilmiştir.

Buna ilave olarak, pazarlama-sonrası veriler üzerinde yeni yapılan bir güvenlilik analizinde, bendamustin ile tedaviden sonra fırsatçı enfeksiyon sıklığında artış olduğunu gösterilmiştir. Bu değerlendirmede özellikle bendamustin ve rituksimab kombine edildiğinde lenfositopeni (<600 hücre/ μ l) meydana gelme olasılığı ve CD4-pozitif T hücre (T yardımcı hücre) sayılarında azalma olacağı (<200 hücre/ μ l) vurgulanmıştır.

Genel olarak güvenlilik derlemesinde; 245 CMV enfeksiyonu vakası (%5'i ölümcül), 206 VZV enfeksiyonu (%1'i ölümcül), 79 PJP (%42'si ölümcül) ve 42 Hepatit B virüs reaktivasyonu vakası (%18'i ölümcül) tespit edilmiştir. Vakaların büyük çoğunluğu bendamustin tedavisi ile ilişkili olarak değerlendirilmiş ve bendamustin tedavisi sonlandırıldıktan sonra ve/veya düzeltici ilaç tedavisi verildiğinde, önemli sayıda hastada düzelme meydana gelmiştir. Ayrıca, geçmiş verilerle kıyaslandığında elde edilen son veriler, (fırsatçı) enfeksiyonların daha fazla

MUNDIPHARMA ECZA ÜRÜNLERİ SANAYİ VE TİCARET LİMİTED ŞİRKETİ

Büyükdere Caddesi Yapı Kredi Plaza C Blok No:40-41 Kat:17 Levent Beşiktaş – İstanbul / Türkiye
Beşiktaş V.D. 6230231728 MERSIS No : 0623023172800015 İ.T.O Sicil No: 525283



sıklıkta ve popülasyonda aynı nedenlere bağlı olarak gelişen enfeksiyonlarla kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek oranlarda görüldüğüne işaret etmektedir. Bendamustinin tarihsel monoterapi çalışmalarının (n=564) toplu analizinde ise; VZV, PJP ve CMV meydana gelme sıklıkları sırasıyla %4.1 (%2-15 aralığı), %0.4 (%0-2 aralığı) ve %0.9 (%0-5 aralığı) olarak bulunmuş ve CMV reaktivasyonu sonucu bir ölüm meydana geldiği bildirilmiştir.

Enfeksiyonların sıklıklarının ve sonuçlarının oldukça değişkenlik gösterdiği ve klinik uygulamaya bağlı olduğu görülmektedir. Enfeksiyonların (fırsatçı) yüksek sıklıkta görülmesi, lenfositopeni ve düşük CD4-pozitif T hücre (T-yardımcı hücre) sayıları ile bağlantılı olabilir. Bendamustin ile tedavinin sonlandırılmasından sonra, özellikle de bendamustin ile rituksimab kombine edildiğinde, hastaların önemli bir bölümünde en az 7-9 ay süresince lenfositopeni (<600 hücre/ μ l) ve düşük CD4-pozitif T hücre (yardımcı T hücre) sayıları (<200 hücre/ μ l) bildirilmiştir.

*R-CHOP: rituksimab+ siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon

**R-CVP: rituksimab+ siklofosfamid, vinkristin ve prednizon

MUNDIPHARMA ECZA ÜRÜNLERİ SANAYİ VE TİCARET LİMİTED ŞİRKETİ

Büyükdere Caddesi Yapı Kredi Plaza C Blok No:40-41 Kat:17 Levent Beşiktaş – İstanbul / Türkiye
Beşiktaş V.D. 6230231728 MERSIS No : 0623023172800015 İ.T.O Sicil No: 525283