

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.



INFORMATIE VERSTREKT ONDER HET GEZAG VAN HET FAGG

RECHTSTREEKSE MEDEDELING AAN DE GEZONDHEIDSZORGBEOEFENAARS

Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars

Levact (bendamustine) -

Verhoogde mortaliteit waargenomen in recent klinisch onderzoek met bendamustine

Geachte Dokter,

Geachte Apotheker, In overeenkomst met het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten wenst Astellas u te informeren over belangrijke nieuwe veiligheidsinformatie met betrekking tot Levact (bendamustine; ook beschikbaar in generieke vorm).

Samenvatting

• In recent klinisch onderzoek is een **verhoogde mortaliteit** waargenomen wanneer bendamustine werd gebruikt **in niet-goedgekeurde combinatietherapieën of buiten de goedgekeurde indicaties**. Fatale toxiciteiten werden voornamelijk veroorzaakt door (opportunistische) **infecties**, maar er werd ook melding gemaakt van een aantal fatale cardiale, neurologische en respiratoire toxiciteiten.

Voorschrijvers worden herinnerd aan belangrijke aspecten van het veiligheidsprofiel naar aanleiding van postmarketinggegevens:

- **Ernstige en fatale infecties** zijn opgetreden met bendamustine, waaronder bacteriële (sepsis, pneumonie) en opportunistische infecties zoals infectie met *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP), varicellazostervirus (VZV) en cytomegalovirus (CMV).
- **Reactivatie van hepatitis B** is ook opgetreden bij patiënten die chronische drager zijn van dit virus. Sommige gevallen leidden tot acuut leverfalen of hadden een fatale afloop.
- **Behandeling met bendamustine kan leiden tot langdurige lymfocytopenie (< 600 cellen/ μ l) en lage aantallen CD4-positieve T-cellen (T-helpercellen) (< 200 cellen/ μ l) die gedurende ten minste 7–9 maanden na afloop van de behandeling kunnen aanhouden**, vooral wanneer bendamustine in combinatie met rituximab wordt gegeven. Patiënten met lymfopenie en lage aantallen CD4-positieve T-cellen na behandeling met bendamustine zijn gevoeliger voor (opportunistische) infecties.
- De samenvatting van de productkenmerken werd herzien en de waarschuwingen met betrekking tot (opportunistische) infecties werden geüpdatet.

Algemene informatie over het veiligheidsprobleem

Bendamustine is geïndiceerd voor:

- Eerstelijnsbehandeling van chronische lymfatische leukemie (Binet stadium B of C) bij patiënten voor wie fludarabine combinatie chemotherapie niet geschikt is.

- Indolente non-hodgkinlymfomen als monotherapie bij patiënten die progressie vertonen tijdens of binnen 6 maanden na behandeling met rituximab of een rituximab-bevattend behandelingsregime.
- Eerstelijnsbehandeling van multipel myeloom (Durie-Salmon stadium II met progressie of stadium III) in combinatie met prednison voor patiënten ouder dan 65 jaar die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie en die klinische neuropathie hebben op het ogenblik van de diagnose waardoor het gebruik van thalidomide of bortezomib-bevattende therapie is uitgesloten.

In recent klinisch onderzoek werd een **verhoogde mortaliteit** waargenomen wanneer bendamustine werd gebruikt bij niet-goedgekeurde combinatietherapie of buiten de goedgekeurde indicaties. Fatale toxiciteiten waren voornamelijk infecties, maar er werd ook melding gemaakt van een aantal fatale cardiale, neurologische en respiratoire toxiciteiten.

Bendamustine werd met name in verband gebracht met een verhoogde mortaliteit en een ongunstig veiligheidsprofiel wanneer het gebruikt werd in combinatie met rituximab – ten opzichte van het standaard chemotherapieregime met rituximab (rituximab plus cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison (R-CHOP) of rituximab plus cyclofosfamide, vincristine en prednison (R-CVP)) – voor de eerstelijnsbehandeling van indolente non-hodgkinlymfomen (NHL) of mantelcellymfomen (MCL) in het BRIGTH-onderzoek. In een recent klinisch onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid bij eerder onbehandeld folliculair lymfoom werd de combinatie van bendamustine met obinutuzumab of rituximab eveneens in verband gebracht met een hoog percentage overlijdens: 5,6% (19 patiënten) voor obinutuzumab-bendamustine en 4,4% (15 patiënten) voor rituximab-bendamustine ten opzichte van 1,6 - 2% voor cyclofosfamide-doxorubicine-vincristine-prednison (CHOP)-rituximab, CHOP-obinutuzumab, cyclofosfamide-vincristine-prednison (CVP)-rituximab en CVP-obinutuzumab (GALLIUM onderzoek). Bovendien werd vorig jaar een verhoogde mortaliteit gemeld in klinisch onderzoek naar behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL) en indolente NHL met de niet-geregistreerde (off-label) combinatie van bendamustine-rituximab-idelalisib.

Daarnaast signaleerde een recente veiligheidsanalyse van postmarketinggegevens een **verhoogde frequentie van opportunistische infecties** na behandeling met bendamustine. De beoordeling benadrukte ook de kans op lymfocytopenie (< 600 cellen/ μ l) en lage aantallen CD4-positieve T-cellen (T-helpercellen) (< 200 cellen/ μ l), vooral wanneer bendamustine in combinatie met rituximab werd gegeven.

In de veiligheidsherziening werden in totaal 245 gevallen van infectie met cytomegalovirus (CMV) (5% fataal), 206 gevallen van infectie met varicellazostervirus (VZV) (1% fataal), 79 gevallen van *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) (42% fataal) en 42 gevallen van reactivatie van hepatitis B virus (HBV) (18% fataal) vastgesteld. In de meerderheid van de gevallen werd een oorzakelijk verband gevonden met de behandeling met bendamustine en een aanzienlijk aantal herstelde nadat bendamustine werd onthouden en/of corrigerende medicatie werd gegeven. Bovendien suggereren recente gegevens hogere frequenties van opportunistische infecties in vergelijking met eerdere gegevens en significant hogere percentages in vergelijking met de achtergrondincidentie bij deze populatie. In een gepoolde analyse van historische onderzoeken met bendamustine in monotherapie (n = 564) was de frequentie van voorvallen van VZV, PJP en CMV respectievelijk 4,1% (bereik van 2 - 15%), 0,4% (bereik van 0 - 2%); en 0,9% (bereik van 0 - 5%) met een melding van overlijden veroorzaakt door CMV-reactivatie.

Zowel de frequentie als de uitkomst van infecties lijken zeer variabel en afhankelijk van de klinische omgeving te zijn. Hoge frequenties van (opportunistische) infecties kunnen verband houden met lymfocytopenie en lage aantallen CD4-positieve T-cellen (T-helpercellen). Bij een significant deel van de patiënten zijn lymfocytopenie (< 600 cellen/ μ l) en lage aantallen CD4-positieve T-cellen (T-helpercellen) (< 200 cellen/ μ l) gemeld gedurende ten minste 7 - 9 maanden na afloop van de behandeling met bendamustine, vooral wanneer bendamustine in combinatie met rituximab werd gegeven.



Als gevolg hiervan werd de samenvatting van de productkenmerken herzien en werden de waarschuwingen met betrekking tot (opportunistische) infecties geüpdatet.

Melding van bijwerkingen De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Levact te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de "papieren gele fiche" beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en via de Folia Pharmacotherapeutica. De gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres FAGG - afdeling Vigilantie - Eurostation II - Victor Hortaplein 40/40 - 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per e-mail naar: adversedrugreactions@fagg.be.

Vermoedelijke bijwerkingen van Levact kunnen ook worden gemeld aan Astellas via e-mail of telefonisch: bijwerkingen@astellas.com. Tel: 0031 71 545 5991.

Met vriendelijke groet,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "R. Nies".

Ralph Nies, MD, MBA
EU Qualified Person for Pharmacovigilance