

Comunicación dirigida a profesionales sanitarios

Bendamustina (Levact, Bendamustina Accord, Bendamustina Dr. Reddys, Bendamustina Intas): aumento de la mortalidad observado en estudios clínicos recientes

Mayo/2017

Estimado profesional sanitario,

De acuerdo con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), los Titulares de la Autorización de Comercialización de los medicamentos actualmente comercializados con bendamustina desean comunicarle nueva información de seguridad relacionada con este principio activo.

Resumen

- **En estudios clínicos recientes se ha observado un aumento de la mortalidad asociado a la administración de bendamustina en tratamientos con combinaciones no aprobadas o fuera de las indicaciones autorizadas. Los casos con desenlace mortal fueron debidos principalmente a infecciones (oportunistas), aunque también se notificaron casos fatales derivados de la toxicidad cardiaca, neurológica y respiratoria del medicamento.**
- **Se recuerda a los prescriptores los siguientes aspectos relacionados con el perfil de seguridad de bendamustina, derivados de los datos post-comercialización del producto:**
 - **Tras la administración de bendamustina se han producido casos de infecciones graves y mortales, incluyendo infecciones bacterianas (sepsis, neumonía) y oportunistas, como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, virus varicela zoster y citomegalovirus.**
 - **Se han producido casos de reactivación de hepatitis B en portadores crónicos de este virus que habían recibido tratamiento con bendamustina. En algunas ocasiones se produjo un fallo hepático agudo o la muerte del paciente.**
 - **El tratamiento con bendamustina puede causar linfocitopenia prolongada (<600 células/ μ l) y recuentos bajos de células T CD4 positivas (linfocitos T colaboradores) (< 200 células/ μ l) que pueden persistir durante al menos 7–9 meses tras la finalización del tratamiento, en particular cuando bendamustina se administra en combinación con rituximab. Los pacientes que presentan linfopenia y recuentos bajos de células T CD4 positivas tras el tratamiento con bendamustina son más susceptibles a sufrir infecciones (oportunistas).**
 - **Por todo ello, se están revisando las fichas técnicas de los medicamentos con bendamustina y se están actualizando las advertencias relativas a las infecciones (oportunistas).**

Antecedentes relacionados con esta información de seguridad

Bendamustina está indicada en:

- Tratamiento de primera línea en leucemia linfocítica crónica (estadio B o C de Binet) en pacientes en los que no es adecuada una quimioterapia de combinación con fludarabina.
- Tratamiento en monoterapia en pacientes con linfomas indolentes no-Hodgkin que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab o un régimen que contenga rituximab.
- Tratamiento de primera línea del mieloma múltiple (estadio II con progresión o estadio III de Durie-Salmon) en combinación con prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos a un autotrasplante de células progenitoras y que tengan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el uso de tratamientos a base de talidomida o bortezomib.

En estudios clínicos recientes, se ha observado un aumento de la mortalidad al utilizar bendamustina en tratamientos de combinación no aprobados o fuera de las indicaciones autorizadas del producto. Los casos con desenlace mortal fueron debidos principalmente a infecciones (oportunistas), aunque también se notificaron casos fatales derivados de la toxicidad cardíaca, neurológica y respiratoria del medicamento.

Bendamustina se asoció a un aumento de la mortalidad y a un perfil de seguridad desfavorable en el estudio BRIGHT, en el que se comparaba bendamustina en combinación con rituximab, con el régimen estándar de rituximab-quimioterapia (rituximab más ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) o rituximab más ciclofosfamida, vincristina y prednisona (R-CVP)), en el tratamiento de primera línea del linfoma no Hodgkin indolente o linfoma de células del manto.

En la misma línea, en un reciente ensayo clínico que investigó la eficacia y la seguridad en linfoma folicular no tratado previamente, la combinación de bendamustina con obinutuzumab o rituximab se asoció a una alta tasa de mortalidad: 5,6% (19 pacientes) en obinutuzumab-bendamustina y 4,4% (15 pacientes) en rituximab-bendamustina, frente a 1,6-2% en ciclofosfamida-doxorubicina-vincristina-prednisona (CHOP)-rituximab, CHOP-obinutuzumab, ciclofosfamida-vincristina-prednisona (CVP)-rituximab y CVP-obinutuzumab (estudio GALLIUM).

Por otra parte, el año pasado se notificó un aumento de la mortalidad en estudios clínicos que investigaban el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica y el linfoma no Hodgkin indolente con la combinación de bendamustina-rituximab-idelalisib, indicaciones no aprobadas en la ficha técnica.

Adicionalmente, en un reciente análisis de seguridad de los datos post-comercialización se detectó un **aumento de la frecuencia de aparición de infecciones oportunistas** tras el tratamiento con bendamustina. La revisión también destacó el potencial de desarrollo de linfocitopenia (<600 células/ μ l) y recuentos bajos de células T CD4 positivas (linfocitos T colaboradores) (<200 células/ μ l), en especial cuando bendamustina se combinó con rituximab.

En total, tras la revisión realizada, se han identificado 245 casos de infección por citomegalovirus (CMV) (5% mortales), 206 casos de infección por el virus varicela zóster (VZV) (1% mortal), 79 casos de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) (42% mortales) y 42 casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) (18% mortales). En la mayoría de los casos se consideró que existía una relación causal con el tratamiento con bendamustina y en un número importante de los mismos se constató una recuperación tras la retirada de bendamustina y/o la aplicación de medidas correctoras relacionadas con la medicación.

Además, datos recientes sugieren tasas más elevadas de infecciones oportunistas en comparación con datos previos, y tasas significativamente más altas en comparación con antecedentes de incidencia en esta población. En un análisis combinado de ensayos históricos con bendamustina en monoterapia (n = 564), la frecuencia de los casos de VZV, PJP y CMV fue del 4,1% (rango 2-15%), 0,4% (rango 0-2%); y 0,9% (rango 0-5%) respectivamente, con una muerte notificada, causada por una reactivación del CMV.

Tanto la frecuencia como el desenlace de las infecciones parecen ser muy variables y dependientes del entorno clínico. Las altas frecuencias de infecciones (oportunistas) pueden estar relacionadas con las linfocitopenias y los recuentos bajos de células T CD4 positivas (célula T colaboradoras). En un porcentaje significativo de pacientes se han notificado linfocitopenias (<600 células/ μ l) y recuentos bajos de células T CD4 positivas (linfocitos T colaboradores) (<200 células/ μ l), durante al menos 7-9 meses tras la finalización del tratamiento con bendamustina, en especial cuando esta se combinó con rituximab.

Por todo ello, se está revisando la ficha técnica y se están actualizando las advertencias relativas a las infecciones (oportunistas).

Para una información más detallada y actualizada de los medicamentos con bendamustina, consulte las fichas técnicas, disponibles en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA) en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): <https://cima.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Recuerde que debe notificar cualquier sospecha de reacción adversa tras el uso de bendamustina al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente del Sistema Español de Farmacovigilancia por tarjeta amarilla o bien a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaram.es/>.

Datos de contacto de las compañías

En caso de duda o de requerir información adicional puede ponerse en contacto con:

Titular Autorización Comercialización	Persona de contacto
Astellas Pharma GmbH Representante Local: Mundipharma Pharmaceuticals, S.L. Levact 2,5 mg/ml polvo para concentrado para solución para perfusión	Susana Traseira Directora Departamento Médico C/ Bahía de Pollensa 11 28042 Madrid Teléfono: +34 913 822 704/ 630 993 900 Susana.Traseira@mundipharma.es
Accord Healthcare, S.L.U Bendamustina Accord 2,5 mg/ml polvo para concentrado para solución para perfusión EFG	Carlos Aviñó Responsable Local de Farmacovigilancia Moll de Barcelona, s/n. World Trade Center. Edifici Est, 6ª planta. 08039 Barcelona Teléfono: +34 933 010 064 spain@accord-healthcare.com
Dr. Reddys Laboratories (Uk) Ltd. Representante Local: Reddy Pharma Iberia SA Bendamustina Dr. Reddys 2,5 mg/ml polvo para concentrado para solución para perfusión EFG	Marta Vila Ramos Responsable de Farmacovigilancia Teléfono: +34 91 216 39 49 martavilaramos@mccrowleyandhughes.com
Intas Pharmaceutical Limited Representante Local: Accord Healthcare, S.L.U Bendamustina Intas 2,5 mg/ml polvo para concentrado para solución para perfusión EFG	Carlos Aviñó Responsable Local de Farmacovigilancia Moll de Barcelona, s/n. World Trade Center. Edifici Est, 6ª planta. 08039 Barcelona Teléfono: +34 933 010 064 spain@accord-healthcare.com

Sin otro particular, aprovechamos la ocasión para enviarles un cordial saludo.

Muy atentamente,

Astellas Pharma GmbH	Responsable de Farmacovigilancia
Accord Healthcare, S.L.U	Carlos Aviñó Responsable Local de Farmacovigilancia
Dr. Reddys Laboratories (Uk) Ltd. 6, Riverview Road, Beverley, East Riding of Yorkshire, HU17 0LD, Reino Unido	Marta Vila Ramos Responsable de Farmacovigilancia
Intas Pharmaceutical Limited	Carlos Aviñó Responsable Local de Farmacovigilancia