

0140/CNFV/DFV/DNFD
20 de octubre de 2017

Para: PROFESIONALES DE LA SALUD



De: **MAGISTRA LISBETH TRISTÁN DE BREA**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

BENDAMUSTINA (LEVACT): INCREMENTO EN LA MORTALIDAD ASOCIADO A USOS FUERA DE INDICACIÓN "USO OFF LABEL"

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

Bendamustina está indicado como:

- ❖ **Tratamiento de primera línea en la leucemia linfocítica crónica (estadio B o C de Binet) en pacientes en los que no es adecuada una quimioterapia combinada con fludarabina¹.**
- ❖ **Monoterapia en pacientes con linfomas indolentes de no Hodgkin que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab o un régimen que contenga rituximab¹.**
- ❖ **Tratamiento de primera línea del linfoma 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 bortezomib¹.**

La Agencia Reguladora de Medicamentos de Reino Unido (MHRA, por sus siglas en inglés), informa que los resultados de estudios clínicos recientes de terapias de combinación no aprobadas, donde bendamustina fue asociada con un incremento en la mortalidad y un perfil de seguridad desfavorable cuando fue utilizada en combinación con rituximab o obitutumab¹.

Las muertes fueron principalmente debido a infecciones, que incluyen infecciones bacterianas (sepsis, neumonía) e infecciones oportunistas tales como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, virus de la varicela zoster e infección por citomegalovirus. También se reportaron algunas toxicidades cardíacas, neurológicas y respiratorias fatales¹.

Datos de postcomercialización

- ❖ **Infecciones Oportunistas:** Una revisión reciente de los datos de postcomercialización en Europa ha sugerido que el riesgo de infecciones oportunistas con el tratamiento con bendamustina puede ser mayor al conocido previamente. Las infecciones, incluyen infecciones bacterianas (sepsis, neumonía) e infecciones oportunistas tales como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, virus de la varicela zoster e infección por citomegalovirus¹.

Tanto la frecuencia como el resultado de las infecciones parecen ser muy variables y dependen del entorno clínico. La alta frecuencia de infecciones oportunistas puede estar relacionada con la linfocitopenia y bajos recuentos de células T CD4-positivas¹.

Ha sido reportada en una porción significativa de pacientes, linfocitopenias (<600 células por μL) y bajos recuentos de células T CD4-positivas (<200 células por μL) que duran al menos 7 a 9 meses después del tratamiento con bendamustina. Se piensa que la linfocitopenia y la depleción de células T CD4-positivas son más pronunciadas cuando bendamustina se combina con rituximab¹.

- ❖ **Reactivación del virus de la hepatitis B:** Se ha reportado la reactivación del virus de la hepatitis B en portadores crónicos del virus después de la administración de bendamustina. Algunos casos han resultado en insuficiencia hepática aguda o desenlace fatal¹.

Situación en Panamá

Actualmente en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados 4 productos comerciales que contienen bendamustina, mientras que 2 se encuentran en trámite de registro sanitario² (Cuadro N°1).

Cuadro N°1. Medicamentos registrados y en trámite de registro sanitario que contienen Bendamustina como principio activo

Nombre comercial	Fabricante	Registro sanitario
Ribomustin 25 mg Polvo Concentrado para preparar Soluciones para Infusión IV	Cenexi-Laboratoires Thissen, S. A. de Bélgica; Acond. Sec: Janssen Pharmaceutica NV, de Bélgica; Para Ethnor del Istmo, S. A. de Panamá	86310 Exp. 29/01/2019
Ribomustin 25 mg Polvo Concentrado para preparar Soluciones para Infusión IV	Oncotec Pharma Produktion GMBH de Alemania; Acond. Sec. Janssen Pharmaceutica NV de Bélgica; Para: Ethnor, S. A. de Panamá	86312 Exp. 29/01/2019
Ribomustin 100 mg Polvo Concentrado para preparar Soluciones para Infusión IV	Cenexi-Laboratoires Thissen, S. A. de Bélgica; Acond. Sec: Janssen Pharmaceutica NV, de Bélgica; Para Ethnor del Istmo, S. A. de Panamá	86311 Exp. 29/01/2019
Ribomustin 100 mg Polvo Concentrado para preparar Soluciones para Infusión IV	Oncotec Pharma Produktion GMBH de Alemania; Acond. Sec. Janssen Pharmaceutica NV de Bélgica; Para: Ethnor, S. A. de Panamá	86313 Exp. 29/01/2019
Thermustine 25 (25 mg) Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa (Infusión)	Therdose Pharma PVT LTD, de India; para: Dendroids Life Sciences Private Limited de India	Trámite
Thermustine 100 (100 mg) Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa (Infusión)	Therdose Pharma PVT LTD, de India; para: Dendroids Life Sciences Private Limited de India	Trámite

Fuente: Base de datos del Departamento de Registro Sanitario y otros Productos para la Salud Humana. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. 20/10/2017.

Acciones a ejecutar por parte de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas

- ❖ Comunicar este riesgo a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del sitio web del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>).

Recomendaciones para los Profesionales de la salud:

- ❖ **Utilice los medicamentos bajo las indicaciones aprobadas por la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, ya que los usos "Off Label" pueden constituirse en un riesgo para la salud debido a la falta de información de eficacia y seguridad.**
- ❖ **Mantener la vigilancia de los pacientes bajo tratamiento con bendamustina ante signos y síntomas respiratorios.**
- ❖ **Aconsejar a los pacientes que notifiquen con prontitud los nuevos signos de infección, incluida la fiebre o síntomas respiratorios.**
- ❖ **Considere interrumpir la administración de bendamustina, si hay signos de infecciones oportunistas.**
- ❖ **Reporte las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y/o terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Teléfono: 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa.**

Recomendaciones para los pacientes:

- ❖ **Reporte inmediatamente a su médico si presenta algún efecto no deseado, para que tome las medidas más apropiadas y oportunas en cuanto a su tratamiento.**
- ❖ **Si tiene alguna pregunta o inquietud sobre su tratamiento hable con su médico o farmacéutico.**
- ❖ **Reporte las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y/o terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Teléfono: 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa.**

Para finalizar, le agradecemos el cumplimiento de las recomendaciones emitidas en esta nota de seguridad y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales sanitarios.

Fuentes Bibliográficas:

1. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Drug Safety Update [en línea] <<https://www.gov.uk/drug-safety-update/bendamustine-levact-increased-mortality-observed-in-recent-clinical-studies-in-off-label-use-monitor-for-opportunistic-infections-hepatitis-b-reactivation>>[consulta: 20/10/2017].
2. Base de Datos del Departamento de Registro Sanitario. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consulta: 20/10/2017

-----última línea-----MD

"SISTEMA DE SALUD HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERECHO DE TODOS"

APARTADO POSTAL 06812; PANAMÁ 0618. PANAMÁ

Teléfonos: (507) 512-9404/ 9162 y Facsímil: 512-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa