

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за бендамустинов хидрохлорид, научните заключения са, както следва:

PRAC разгледа наличните постмаркетингови данни за безопасност, публикуваната литература и данните от клинични изпитвания. PRAC стигна до заключение, че може да се установи причинно-следствена връзка по отношение на изброените по-долу НЛР, въз основа на броя на случаите във времето, на времевата връзка в по-голямата част от случаите, известния начин на действие на бендамустин, както и липсата на приемлива алтернативна етиология в някои от разгледаните случаи: опортюнистични инфекции (включително херпес зостер, цитомегаловирус, хепатит В); пневмония причинена от *Pneumocystis jirovecii*; панцитопения; костномозъчна недостатъчност; главоболие; замаяност; предсърдно мъждене; синдром на Stevens–Johnson, токсична епидермална некролиза (TEN); бъбречна недостатъчност; миелодиспластичен синдром, остра миелоидна левкемия.

Въз основа на този преглед PRAC също стигна до заключението, че е необходим нов преглед на съществуващите предупреждения в точка 4.4 от КХП по отношение на тумор-лизис синдром, опортюнистични инфекции и кожни реакции. В допълнение, в точка 4.4 е включено предупреждение относно риска от реактивация на хепатит В.

Следователно, предвид представените данни в прегледания ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти съдържащи бендамустинов хидрохлорид, са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за бендамустинов хидрохлорид CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) бендамустинов хидрохлорид, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи бендамустинов хидрохлорид, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Предупреждението трябва да се преработи както следва:

Инфекции

Съобщават се инфекции, включително пневмония и сепсис: Наблюдавани са сериозни и летални инфекции с бендамустинов хидрохлорид, включително опортюнистични инфекции като пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PJP), варицела зостер вирус (VZV) и цитомегаловирус (CMV). В редки случаи инфекцията е свързана с хоспитализация, септичен шок и смърт. Пациентите с неутропения и/или лимфопения са по-податливи към инфекции след лечение с бендамустинов хидрохлорид. Пациентите с миелосупресия след лечение с бендамустинов хидрохлорид трябва да бъдат посъветвани да се свържат с лекар, ако имат симптоми или признаци на инфекция, включително треска или дихателни симптоми. Пациентите трябва да се наблюдават за респираторни признаци и симптоми по време на цялото лечение. Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да съобщават за нови признаци на инфекция, включително висока температура или респираторни симптоми.

Трябва да се добави предупреждение както следва:

Реактивация на хепатит В

Наблюдава се реактивация на хепатит В при пациенти, които са хронични носители на този вирус след прием на бендамустинов хидрохлорид от тези пациенти. Някои случаи са завършили с остра чернодробна недостатъчност или с летален изход. Пациентите трябва да се изследват за HBV инфекция преди започване на лечение с бендамустинов хидрохлорид. Трябва да се направи консултация с експерти в областта на чернодробните заболявания и в лечението на хепатит В преди да се започне лечение при пациенти с позитивни тестове за хепатит В (включително тези с активно заболяване) и пациенти с положителен HBV тест по време на лечение. Носителите на HBV, при които се налага лечение с бендамустинов хидрохлорид, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на цялото лечение и няколко месеца след приключване на терапията (вж. точка 4.8).

Предупреждението трябва да се преработи както следва:

Кожни реакции

Съобщават се редица кожни реакции. Тези събития включват обрив, токсични кожни реакции и булозен екзантем. Съобщават се случаи на синдром на Stevens–Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) при употребата на бендамустинов хидрохлорид, някои от които са летални. Някои от събитията настъпват при прилагане на бендамустинов хидрохлорид в комбинация с други противоракови средства, така че не може да се посочи дали е налице категорична връзка. Когато се проявят кожни реакции, те може да прогресират и тежестта им да се засили при по-нататъшното лечение. Ако кожните реакции прогресират, приложението на [product name] трябва да бъде спряно или окончателно преустановено. При

тежки кожни реакции, за които се подозира, че имат връзка с бендамустинов хидрохлорид, лечението трябва да бъде преустановено.

Предупреждението трябва да се преработи както следва:

Тумор-лизис синдром

При пациенти в клинични изпитвания се съобщава за тумор-лизис синдром (**TLS**), свързан с лечението с [product name]. Обикновено той настъпва в рамките на 48 часа от приложението на първата доза [product name] и без намеса може да доведе до остра бъбречна недостатъчност и смърт. Профилактичните мерки включват **като** адекватна хидратация, стриктно следене на биохимичните показатели в кръвта, особено нивата на калий и пикочна киселина, **и употребата на хипоурикемични средства (алопуринол и разбуриказа) трябва да се вземат предвид преди започване на лечение**. Може да се обмисли употреба на алопуринол през първите една до две седмици от лечението с [product name], но не непременно като стандартна мярка. обаче Съобщават се няколко случая на синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза при съпътстващата употреба на бендамустин и алопуринол.

- Точка 4.8

Следният текст трябва да се преработи:

В таблицата по-долу са отразени данните, получени при клинични изпитвания с бендамустинов хидрохлорид.

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени в СОК „Инфекции и инфестации“ с честота:

много чести: **опортюнистични инфекции (включително херпес зостер, цитомегаловирус, хепатит В)**

нечести: **пневмония причинена от *Pneumocystis jirovecii***

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени в СОК „Нарушения на кръвта и лимфната система“ с честота:

нечести: **панцитопения**

редки: **костномозъчна недостатъчност**

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени в СОК „Нарушения на нервната система“ с честота:

много чести: **главоболие**

чести: **замаяност**

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени в СОК „Сърдечни нарушения“ с честота: с неизвестна честота: **предсърдно мъждене**

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени в СОК „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“ с честота:

с неизвестна честота: **синдром на Stevens–Johnson, токсична епидермална некролиза (TEN)**

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени в СОК „Нарушения на бъбреците и пикочните пътища“ с честота:

с неизвестна честота: **бъбречна недостатъчност**

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени в СОК „Неоплазми – доброкачествени, злокачествени“ с честота:

нечести: **миелодиспластичен синдром, остра миелоидна левкемия**

Следното описание на избрани нежелани реакции трябва да се коригира под Табл.1 Нежелани реакции при пациенти лекувани с бендамустинов хидрохлорид:

(новият текст е **подчертан и удебелен**, изтритият текст е задраскан)

Описание на избрани нежелани реакции

~~При пациенти, използващи бендамустин в комбинация с алопуринол или в комбинация с алопуринол и ритуксемаб, се съобщават няколко случая на синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.~~

Съотношението CD4/CD8 може да бъде намалено. Наблюдава се намаление в брой на лимфоцитите. При пациенти с имunosупресия, рискът от инфекция (напр. с херпес зостер, **CMV, PJP**) може да бъде увеличен.

Има отделни съобщения за некроза след неволно екстравазално въвеждане, и ~~токсична епидермална некролиза~~, тумор-лизис синдром и анафилаксия.

~~Има съобщения за вторични тумори, включително миелодиспластичен синдром, миелопролиферативни нарушения, остра миелоидна левкемия и бронхиален карцином. Не е установена връзка с лечението с [product name].~~

Рискът от миелодиспластичен синдром и остра миелоидна левкемия е повишен при пациенти лекувани с алкилиращи средства (включително бендамустин). Може да се развие вторично злокачествено заболяване няколко години след преустановяване на химиотерапията.

Листовка

Предупреждението трябва да се преработи както следва:

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ [PRODUCT NAME]

Обърнете специално внимание при употребата на [product name]

...

- в случай на кожни реакции по време на лечението с [product name]. Тежестта на реакциите може да се засили.
- **в случай на болезнен червен или морав обрив, който се разпространява и мехури и/или други увреждания започнат да се появяват в лигавиците (напр. уста и устни), особено ако преди това сте имали чувствителност към светлина, инфекции на дихателната система (напр. бронхит) и/или температура.**
- в случай на съществуващо сърдечно заболяване (например сърдечен удар, болка в гърдите, значително нарушен сърдечен ритъм).
- в случай, че усетите болка в хълбока, забележите кръв в урината или намалено количество урина. Когато заболяването е много тежко, организмът може да не е в състояние да отстрани всички отпадни продукти от умиращите ракови клетки. Това се

нарича тумор-лизис синдром и може да причини бъбречна недостатъчност и сърдечни проблеми в рамките на 48 часа от прилагане на първата доза [product name]. Вашият лекар ще знае това и може да провери дали сте достатъчно оводнени и да Ви назначи други лекарства за предотвратяването му.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени с честота „много чести“:

- Главоболие

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени с честота „чести“:

- Замаяност

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени с честота „нечести“:

- Неефективно производство на всички видове кръвни клетки (миелодиспластичен синдром)
- Остра левкемия

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени с честота „редки“:

- Намаляване на функцията на костния мозък, което може да Ви накара да не се чувствате добре и да се отрази на Вашите кръвни тестове

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени с честота: „с неизвестна честота“:

- Бъбречна недостатъчност
- Неравномерен и често пъти ускорен пулс (предсърдно мъждене)
- Болезнен червен или морав обрив, който се разпространява и мехури и/или поява на други увреждания на лигавиците (напр. уста и устни), особено ако преди това сте имали чувствителност към светлина, инфекции на дихателната система (напр. бронхит) и/или висока температура.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	Септември 2016 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	29/10/2016 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	28/12/2016 г.