

I lisa

**Teaduslikud järeldused ja müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise
alused**

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet bendamustiiinvesinikkloriidi perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimate komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Ravimiohutuse riskihindamise komitee on läbi vaadanud olemasolevad turuletulekujärgsed ohutusandmed, avaldatud kirjandusallikad ja kliiniliste uuringute andmed. Tuginedes aja jooksul esinenud kõrvaltoime juhtude arvule, enamusel juhtudel esinenud ajalisele kokkulangevusele, bendamustiiini teadaolevale toimemehhanismile ning võimalike alternatiivsete etioloogiate puudumisele mõningate läbivaadatud juhtude puhul, järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et tõendatud on põhjuslik seos allpool loetletud kõrvaltoimetega: oportunistlik infektsioon (kaasa arvatud *Herpes zoster*, tsütomegaloviirus, hepatiit B); *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia; pantsütopeenid; luuüdi puudulikkus; peavalu; pearinglus; kodade fibrillatsioon; Stevensi – Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs (TEN); neerupuudulikkus; müelodüsplastiline sündroom, äge müeloidne leukeemia.

Sellele uuringule tuginedes jõudis ravimiohutuse riskihindamiskomitee ka järeldusele, et vajalik on uuendada ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.4 olevaid hoiatusi, mis käsitlevad tuumori lüüsi sündroomi, oportunistlikke infektsioone ja nahareaktsioone. Lisaks on lõiku 4.4 lisatud hoiatus hepatiit B reaktivatsiooni riski kohta.

Seega, läbivaadatud ohutusaruannetes esitatud andmetele tuginedes on ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et muutuste sisseviimine bendamustiiinvesinikkloriidi ravimiteabesse on õigustatud.

Inimravimate komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Bendamustiiinvesinikkloriidi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimate komitee arvamisel, et bendamustiiinvesinikkloriidi sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimate komitee on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletud ravimite müügilubade tingimusi tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus (EL) on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilubasid ka teistele bendamustiiinvesinikkloriidi sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimate komitee neid müügilubasid vastavalt muuta.

II lisa

**Muudatused riikliku müügiloaga ravimpreparaadi (ravimpreparaatide)
ravimiteabes**

Muudatused, mis tuleb lisada ravimiteabe vastavatesse lõikudesse (uus tekst allajoonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbikriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Hoiatust tuleb muuta järgnevalt:

Infektsioonid

~~On teatatud infektsioonidest, sealhulgas pneumooniast ja sepsisest. **Bendamustiinvesinikkloriidi kasutamisel on esinenud tõsiseid ja surmaga lõppenud infektsioone, kaasa arvatud oportunistlikud infektsioonid nagu *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia (PJP), varicella zoster viirus (VZV) ja tsütomegaloviirus (CMV).** Harvadel juhtudel on infektsiooni tagajärjeks olnud hospitaliseerimine, septiline šokk ja surm. Patsiendid, kellel pärast ravi bendamustiinvesinikkloriidiga esineb neutropeeniat ja/või lümfopeeniat, on infektsioonide suhtes vastuvõtlikumad. Patsiente, kellel pärast ravi bendamustiinvesinikkloriidiga esineb müelosupressioon, tuleb teavitada, et infektsiooni nähtude ja sümptomite, sh palaviku või hingamisteede sümptomite esinemisel peavad nad pöörduma arsti poole. **Ravi jooksul tuleb patsiente jälgida respiratoorsete nähtude ja sümptomite suhtes. Patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid kohe uuest infektsiooni nähtudest, kaasa arvatud palavik või respiratoorsed sümptomid.**~~

Lisada tuleb järgnev hoiatus:

Hepatiit B reaktivatsioon

Kroonilistel viirus kandjatel on pärast bendamustiinvesinikkloriidi manustamist esinenud hepatiit B reaktivatsioon. Mõned juhud lõppesid ägeda maksapuudulikkuse või surmaga. Enne ravi alustamist bendamustiinvesinikkloriidiga tuleb patsiente kontrollida HBV infektsiooni suhtes. Positiivse B-hepatiidi testiga patsiendid (kaasa arvatud aktiivse haigusega patsiendid) ning patsiendid, kelle B-hepatiidi testid muutuvad positiivseks ravi jooksul, tuleb suunata maksahaiguste ja B-hepatiidi ravi spetsialisti konsultatsioonile. HBV kandjaid, kes vajavad ravi bendamustiinvesinikkloriidiga, tuleb hoolikalt jälgida aktiivse HBV infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes kogu ravi jooksul ja mitu kuud pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.8).

Hoiatust tuleb muuta järgnevalt:

Nahareaktsioonid

On teatatud mitmetest nahareaktsioonidest. Nendeks olid lööve, toksilised nahareaktsioonid ja bulloosne erüteem. **Bendamustiinvesinikkloriidi kasutamisel on teatatud Stevensi – Johnsoni sündroomist (SJS) ja toksilisest epidermise nekrolüüsist (TEN), mis mõnel juhul lõppesid surmaga.** Kuna mõned kõrvaltoimed esinesid bendamustiinvesinikkloriidi kasutamisel kombinatsioonis teiste vähivastaste ainetega, on selged seosed teadmata. Kui nahareaktsioon on tekkinud, võib see olla progresseeruv ja raskuselt süveneda ravi jätkamisel. Olemuselt süveneva nahareaktsiooni korral tuleb [product name]’i kasutamine katkestada või lõpetada. Raskete nahareaktsioonide korral, kui esineb arvatav seos bendamustiinvesinikkloriidiga, tuleb ravi lõpetada.

Hoiatust tuleb muuta järgnevalt:

Tuumori lüüsi sündroom

Kliinilistes uuringutes osalenud patsientidel on teatatud [product name]-raviga seotud tuumori lüüsi sündroomist (**TLS**). Sündroom avaldub enamasti 48 tunni jooksul pärast esimese [product name]'i annuse manustamist ning ravimata jäämisel võib viia ägeda neerupuudulikkuse ja surmani. **Enne ravi alustamist tuleb kaaluda** ~~Eennetavate~~ meetmeid ~~hulka kuuluvad~~ **nagu** piisav **hüdreeritus** ~~vedelikuga varustatus~~, vere biokeemiliste näitajate, eeskätt kaaliumi ja kusi- happe tasemete hoolikas jälgimine **ning hüpourikeemiliste ainete kasutamine (allopurinool ja rasburikaas)**. [product name]-ravi ühel või kahel esimesel nädalal võib kaaluda allopurinooli kasutamist, kuid see ei ole tingimata standardselt vajalik. Kuid ~~v~~**V**ähestel juhtudel on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermise nekroosi juhtudest bendamustiini manustamisel samaaegselt allopurinooliga.

• Lõik 4.8

Järgnev sõnastus tuleb uuendada:

Allolevas tabelis on andmed, mis on saadud bendamustiinvesinikkloriidiga ~~kliinilistes uuringutes~~.

Lisada järgmised kõrvaltoimed organsüsteemi klassi „Infektsioonid ja infestatsioonid“ alla järgmiste esinemissagedustega:

väga sage: **oportunistlik infektsioon (sh Herpes zoster, tsütomegaloviirus, hepatiit B)**

aeg-ajalt: **Pneumocystis jirovecii pneumoonia**

Lisada järgmised kõrvaltoimed organsüsteemi klassi „Vere ja lümfisüsteemi häired“ alla järgmiste esinemissagedustega:

aeg-ajalt: **pantsütopeenia**

harv: **luuüdi puudulikkus**

Lisada järgmised kõrvaltoimed organsüsteemi klassi „Närvisüsteemi häired“ alla järgmiste esinemissagedustega:

väga sage: **peavalu**

sage: **pearinglus**

Lisada järgmine kõrvaltoime organsüsteemi klassi „Südame häired“ alla järgmise esinemissagedusega:

teadmata: **kodade fibrillatsioon**

Lisada järgmised kõrvaltoimed organsüsteemi klassi „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“ alla järgmise esinemissagedusega:

teadmata: **Stevensi – Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs (TEN)**

Lisada järgmine kõrvaltoime organsüsteemi klassi „Neerude ja kuseteede häired“ alla järgmise esinemissagedusega:

teadmata: **neerupuudulikkus**

Lisada järgmised kõrvaltoimed organsüsteemi klassi „Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja“ alla järgmise esinemissagedusega:

aeg-ajalt: **müelodüsplastiline sündroom, äge müeloidne leukeemia**

Muuta järgmiste valitud kõrvaltoimete kirjeldusi pärast tabelit 1 „Kõrvaltoimed bendamustiinvesinikkloriidiga ravitud patsientidel“:

(uus tekst **alla joonitud ja paksus kirjas**, kustutatud tekst läbikriipsutatud)

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

~~Bendamustiini kombinatsioonis allopurinooliga või kombinatsioonis allopurinooli ja rituksimaabiga kasutanud patsientidel on teatatud vähestest Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilisest epidermise nekrolüüsi juhtudest.~~

CD4/CD8 suhe võib väheneda. Täheldatud on lümfotsüütide arvu vähenemist. Immunosupressiooniga patsientidel võib infektsioonirisk (nt *herpes zoster*, **CMV, PJP**) suurened.

Üksikjuhtudel on teatatud nekroosist pärast ravimi tahtmatut extravaskulaarset manustamist ning ~~toksilisest epidermise nekrolüüsist, tuumori lüüsi sündroomist ja anafülaksiast.~~

~~On teatatud sekundaarsetest kasvajatest, kaasa arvatud müelodüsplastiline sündroom, müeloproliferatiivsed häired, äge müeloidne leukeemia ja bronhiaalne kartsinoom. Seos bendamustiinvesinikkloriidraviga ei ole kindlaks tehtud.~~

Patsientidel, kes saavad ravi alküülvate ainete (kaasa arvatud bendamustiin), on müelodüsplastilise sündroomi ja ägedate müeloidsete leukeemiate tekkerisk suurenenud. Sekundaarsed maliigsed kasvaja võivad areneda mitu aastat pärast keemiaravi lõpetamist.

Pakendi infoleht

Hoiatust tuleb muuta järgnevalt:

2. ENNE [PRODUCT NAME]I KASUTAMIST

[product name]’i kasutamisel on vajalik eriline ettevaatus

...

- kui [product name]-ravi ajal tekivad nahareaktsioonid. Reaktsioonide raskus võib süveneda.
- **kui tekib laienev lööve, mis on valulik, punetav või lillakas ja/või limaskestadele (nt suu ja huuled) hakkavad tekkima muud kahjustused, eriti kui teil enne oli valgustundlikkusreaktsioon, hingamisteede infektsioon (nt bronhiit) ja/või palavik.**
- olemasoleva südamehaiguse korral (nt südameinfarkt, valu rinnus, rasked südame rütmihäired).
- kui teil tekib valu küljes, märkate verd uriinis või uriinikoguste vähenemist. Kui teie haigus on väga raske, ei pruugi teie keha olla võimeline vabanema kõigist kärbusvate vähirakkude jääkidest. Seda nimetatakse tuumori lüüsi sündroomiks. See võib põhjustada neerupuudulikkust ja südameprobleeme 48 tunni jooksul pärast [product name]’i esimese annuse manustamist. Teie arst on sellest teadlik ning **tagab, et teie organism on piisavalt hüdreeritud (vedelikuga varustatud) ja annab** teile teisi ravimeid selle seisundi ärahoidmiseks.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Lisada järgmised kõrvaltoimed esinemissagedusega „väga sage“:

- **Peavalu**

Lisada järgmised kõrvaltoimed esinemissagedusega „sage“:

- **Pearinglus**

Lisada järgmised kõrvaltoimed esinemissagedusega „aeg-ajalt“:

- **Kõigi vererakkude ebapiisav tootmine (müelodüsplastiline sündroom)**
- **Äge leukeemia**

Lisada järgmised kõrvaltoimed esinemissagedusega „harv“:

- **Luuüdi funktsiooni alanemine, mis võib põhjustada halba enesetunnet või olla nähtav vereanalüüsides**

Lisada järgmised kõrvaltoimed esinemissagedusega „teadmata“:

- **Neerupuudulikkus**
- **Ebaregulaarne ja tihti kiirenenud südame löögisagedus (kodade fibrillatsioon)**
- **Laienev lööve, mis on valulik, punetav või lillakas ja/või limaskestadele (nt suu ja huuled) hakkavad tekkima villid ja/või muud kahjustused, eriti kui teil enne oli valgustundlikkusreaktsioon, hingamisteede infektsioon (nt bronhiit) ja/või palavik.**

III lisa

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Inimravimite komitee kokkuleppe vastuvõtmine:	September 2016 Inimravimite komitee koosolek
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	29. oktoober 2016
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	28. detsember 2016