

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

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

Turuletulekujärgse järelevalve käigus kogutud andmete, kliiniliste uuringute ja kirjanduse ülevaate põhjal leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et põhjuslikku seost bendamustiini kasutamise ja eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsiooni (DRESS), urtikaaria ning ka pneumoniidi ja pulmonaalse alveolaarse verejooksu vahel ei saa välistada ja nõuab seetõttu ravimi omaduste kokkuvõtte muutmist lisamaks need kõrvaltoimeid esinemissagedustega vastavalt teadmata, sage ja teadmata. Lisaks uuendati lõiku 4.4, kajastamaks eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsiooni (DRESS) kohta käivat teavet ning täiendavaid juhiseid patsientidele.

Veel pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee *Pneumocystis jirovecii* kopsupõletiku kohta tulnud teatiste põhjal vajalikuks muuta ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4, täiendades seda soovitusel kaaluda mikroobivastast *Pneumocystis jirovecii* kopsupõletiku profülaktikat (nt trimetoprim-sulfametoksasool) patsientidel, kelle CD4 suhtes positiivsete T-rakkude arv on madal.

Vastavalt uuendati ka pakendi infolehte.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Bendamustiiinvesinikkloriidi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimiskõlastusrühm arvamusel, et bendamustiiinvesinikkloriidi sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele bendamustiiinvesinikkloriidi sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)>

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel tuleb muuta järgnevalt.

Infektsioonid

Bendamustiinvesinikkloriidiga on esinenud tõsiseid ja surmaga lõppevaid infektsioone, sh bakteriaalseid (sepsis, kopsupõletik) ja oportunistlikke infektsioone nagu Pneumocystis jirovecii kopsupõletik (PJP), varicella zoster viirus (VZV) ja tsütomegaloviirus (CMV). Bendamustiinvesinikkloriidi ravi võib põhjustada kestva lümfotsütopeeniat ($< 600/\mu\text{l}$) ja CD4 suhtes positiivsete T-rakkude (helper-T-rakkude) arvu langust ($< 200/\mu\text{l}$) vähemalt 7...9 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Lümfotsütopeenia ja CD4 suhtes positiivsete T-rakkude vähenemine on tugevamad bendamustiini kombineerimisel rituksimabiga. Pärast ravikuuri bendamustiinvesinikkloriidiga on lümfotsütopeeniaga ja madala CD4 suhtes positiivsete T-rakkude arvuga patsiendid altimad (oportunistlikele) infektsioonidele. **Madala CD4 suhtes positiivsete T-rakkude arvu ($< 200/\mu\text{l}$) korral tuleks kaaluda profülaktikat Pneumocystis jirovecii kopsupõletiku suhtes.** Seepärast tuleb **Kõiki** patsiente tuleb kogu ravi kestel jälgida hingamisteede nähtude ja sümptomite suhtes. Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid uute infektsiooninähtude (sh palavik ja hingamisteede sümptomid) ilmnemisest kohe. (Oportunistlike) infektsioonide nähtude ilmnemisel tuleks kaaluda bendamustiinvesinikkloriidi ravi lõpetamist.

Nahareaktsioonid

Teatatud on arvukatest nahareaktsioonidest. Nende reaktsioonide hulgas on lööve, ~~toksilised nahareaktsioonid~~, rasked kutaansed reaktsioonid ja bulloosne eksanteem. Bendamustiinvesinikkloriidi kasutamisel on teatatud Stevens-Johnsoni sündroomi (SJS) ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi (TEN) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsiooni (DRESS) esinemisest, millest mõned juhud lõppesid surmaga. **Ravimi väljakirjutajad peavad patsientidele nende nähtude ja sümptomite kohta teavet andma ja nõudma, et nad nende sümptomite ilmnemisel kohe arsti poole pöörduks.** Mõned kõrvaltoimed ilmnesid siis, kui bendamustiinvesinikkloriidi manustati koos teiste vähivastaste ravimitega, seetõttu on nende täpne seos ebakindel. (...)

- Lõik 4.8

Järgmised kõrvaltoimed tuleb lisada organsüsteemi klassile (SOC) Naha ja nahaaluskoe kahjustused, esinemissagedus teadmata.

- **Ravimreaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)**

Järgmised kõrvaltoimed tuleb lisada organsüsteemi klassile (SOC) Naha ja nahaaluskoe kahjustused, esinemissagedus sage.

- **Urtikaaria**

Järgmised kõrvaltoimed tuleb lisada organsüsteemi klassile (SOC) Hingamisteede kahjustused, esinemissagedus teadmata.

- **Pneumoniit**
- **Pulmonaalne alveolaarne veritsus**

Pakendi infoleht

- Lõik 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Esinemissagedus sage:

- sügelev lööve (urtikaaria)

Sagedus teadmata:

- kopsupõletik (pneumoniit)
- kopsuverejooks

Pöörduge arsti või meditsiinitöötaja poole kohe, kui märkate ühtki järgmistest kõrvaltoimetest (sagedus teadmata).

Raske nahalööve, sh Stevens-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs. See võib ilmneda rindkerel punetavate märklauakujuliste maakulite või ringikujuliste laikudena, millel keskel on sageli villid, võib ka esineda naha koorumist, suu-, kurgu-, suguelundi- ja silmahaavandeid ning sellele võib eelneeda palavik ja gripitaolised sümptomid.

Ülatuslik lööve, kõrge kehatemperatuur, suurenenud lümfisõlmed ja muude elundite haaratus (ravimreaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, teise nimega DRESS ehk ravimi suhtes ülitundlikkuse sündroom).

Teatatud on raskete nahareaktsioonide (Stevens-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekroos) vähestest juhtudest. Nende reaktsioonide seotus Levactiga ei ole selgeks tehtud.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek septembris 2017
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	28. oktoober 2017
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	27. detsember 2017