

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

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

Arvestades olemasolevaid andmeid progresseeruva multifokaalse entsefalopaatia kohta patsientidel, keda raviti kliinilistes uuringutes bendamustiiiniga kombinatsioonis teiste ainetega, sealhulgas esines mõnel juhul tihe ajaline seos ja arvestades usutavat toimetehhanismi, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee põhjuslikku seost bendamustiiini ja progresseeruva multifokaalse entsefalopaatia vahel vähemalt piisavalt võimalikuks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et bendamustiiini sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Pidades silmas ajalist seost, usutavat toimetehhanismi ja progresseeruva multifokaalse entsefalopaatia raskust, jõudis ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldusele, et ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 tuleb lisada hoiatus. Bendamustiiinvesinikkloriidi sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Arvestades olemasolevaid andmeid kahest kliinilisest uuringust mitte-melanoomse nahavähi kohta patsientidel, keda raviti bendamustiiini sisaldavate raviskeemidega, sealhulgas esines mõnel juhul tihe ajaline seos ja arvestades usutavat toimetehhanismi, peab PRAC põhjuslikku seost bendamustiiinvesinikkloriidi ja mitte-melanoomset tüüpi nahavähi vahel vähemalt piisavalt võimalikuks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et bendamustiiinvesinikkloriidi sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 tuleb uuendada, et lisada hoiatus progresseeruva multifokaalse entsefalopaatia ja mittemelanoomse nahavähi kohta. Pakendi infolehte uuendatakse vastavalt.

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

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Bendamustiiinvesinikkloriidi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm 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 asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejal/müügiloa omanikel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta nõuetekohaselt arvesse võtta.

II lisa

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

Toimeained bendamustiiinvesinikkloriidi sisaldavate ravimite ravimiteabes on soovitatav teha järgmised muudatused (uus tekst **alla joonitud ja paksus kirjas**, kustutatud tekst läbi kriipsutatud).

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Hoiatust tuleb muuta järgmiselt.

Infektsioonid

Bendamustiiinvesinikkloriidiga 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). **Pärast bendamustiiini kasutamist peamiselt kombinatsioonis rituksimabi või obinutusumabiga on teatatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) (sh surmaga lõppenud) juhtudest.** Bendamustiiinvesinikkloriidi 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 bendamustiiini kombineerimisel rituksimabiga. Pärast ravikuuri bendamustiiinvesinikkloriidiga 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 bendamustiiinvesinikkloriidi ravi lõpetamist.

Uute või süvenevate neuroloogiliste, kognitiivsete või käitumuslike nähtude või sümptomitega patsientide diferentsiaaldiagnoosimisel kaaluge PML-i. PML-i kahtluse korral tuleb teha asjakohased diagnostilised uuringud ja ravi peatada kuni PML-i välistamiseni.

Tuleb lisada järgmine hoiatus:

Mitte-melanoomne nahavähk

Kliinilistes uuringutes on bendamustiiini sisaldavate raviskeemidega ravitud patsientidel täheldatud suurenenud riski mittemelanoomset tüüpi nahavähkide (basaalrakuline kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) tekkeks. Kõigile patsientidele, eriti neile, kellel on nahavähi riskifaktorid, on soovitatav teha perioodilisi nahauuringuid.

Pakendi infoleht

2. Mida on vaja teada enne [ravimi nimetus] võtmist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Öelge igal ajal ravi ajal või pärast seda kohe oma arstile, kui märkate või keegi märkab teil järgmist: mälukaotus, mõtlemishäired, raskused kõndimisel või nägemise kaotus – need võivad olla tingitud väga harvaesinevast, kuid tõsisest ajuinfektsioonist, mis võib lõppeda surmaga (progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia ehk PML).

Pöörduge oma arsti poole, kui märkate kahtlaseid nahamuutusi, kuna selle ravimi kasutamisel võib suurened teatud tüüpi nahavähi (mitte-melanoomne nahavähk) risk.

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 2020
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	1. november 2020
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	31. detsember 2020