

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za bendamustinklorid, znanstveni zaključci su sljedeći:

PRAC je pregledao dostupne podatke o sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet, objavljenu literaturu i podatke iz kliničkih ispitivanja. PRAC je zaključio da je moguće utvrditi uzročnu povezanost s niže navedenim nuspojavama temeljem broja prikupljenih slučajeva tijekom vremena, vremenske povezanosti u većini slučajeva, poznatog načina djelovanja bendamustina i odsutnosti drugih mogućih etiologija u nekim pregledanim slučajevima: oportunistička infekcija (uključujući herpes zoster, citomegalovirus, hepatitis B); pneumonija uzrokovana *Pneumocystis jirovecii*; pancitopenija, zatajenje koštane srži, glavobolja, omaglica, fibrilacija atrijske, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN); zatajenje bubrega; mijelodisplastični sindrom, akutna mijeloična leukemija.

Temeljem toga pregleda PRAC je također zaključio da je potrebno ažurirati postojeća upozorenja u dijelu 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka vezano uz sindrom lize tumora, oportunističke infekcije i kožne reakcije. Pored toga je u dio 4.4 uključeno upozorenje o riziku reaktivacije hepatitisa B.

Stoga, u pogledu podataka prikazanih u pregledanim PSUR-evima, PRAC smatra da su izmjene u informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže bendamustinklorid, opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za bendamustinklorid, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) bendamustinklorid nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove koji sadrže bendamustinklorid, trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Upozorenje je potrebno izmijeniti kako slijedi:

Infekcije

Zabilježene su infekcije, uključujući pneumoniju i sepsu. Kod primjene bendamustinklorida pojavile su se ozbiljne i fatalne infekcije, uključujući oportunističke infekcije kao što je pneumonija uzrokovana *Pneumocystis jirovecii* (PJP), infekcija varicella zoster virusom (VZV) i infekcija citomegalovirusom (CMV). U rijetkim slučajevima, infekcije su bile praćene hospitalizacijom, septičkim šokom i smrtnim ishodom. Bolesnici s neutropenijom i/ili limfopenijom su nakon liječenja bendamustinkloridom osjetljiviji na infekcije. ~~Bolesnike koji nakon liječenja bendamustinom razviju mijelosupresiju, mora se savjetovati da kontaktiraju liječnika ako imaju simptome ili znakove infekcije, uključujući vrućicu ili respiratorne simptome.~~ Bolesnike je potrebno tijekom liječenja nadzirati zbog respiratornih znakova i simptoma. Bolesnike je potrebno savjetovati da odmah prijave nove znakove infekcije, uključujući vrućicu ili respiratorne simptome.

Upozorenje je potrebno dodati kako slijedi:

Reaktivacija hepatitisa B

Pojavila se reaktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su kronični nositelji tog virusa nakon što su ti bolesnici primili bendamustinklorid. Neki su slučajevi doveli do akutnog zatajenja jetre ili smrtnog ishoda. Bolesnike je potrebno testirati na infekciju virusom hepatitisa B prije uvođenja liječenja bendamustinkloridom. U bolesnika s pozitivnim testovima na hepatitis B (uključujući i one s aktivnom bolešću) prije uvođenja liječenja i u bolesnika s pozitivnim testom na HBV infekciju tijekom liječenja, potrebno je konzultirati stručnjake za bolest jetre i liječenje hepatitisa B. Nositelje virusa hepatitisa B kojima je potrebno liječenje bendamustinkloridom treba pažljivo nadzirati zbog znakova i simptoma aktivne HBV infekcije za vrijeme terapije te nekoliko mjeseci nakon završetka terapije (vidjeti dio 4.8).

Upozorenje je potrebno izmijeniti kako slijedi:

Kožne reakcije

Prijavljene su brojne kožne reakcije. Ti događaji uključuju osip, toksične kožne reakcije i bulozni egzantem. Tijekom primjene bendamustinklorida prijavljeni su slučajevi Stevens-Johnsonova sindroma (SJS) i toksične epidermalne nekrolize (TEN), neki od njih sa smrtnim ishodom. Neki su se događaji pojavili kada je bendamustinklorid primijenjen u kombinaciji s drugim lijekovima protiv raka, te se stoga uzročna povezanost ne može precizno utvrditi. Kada se pojave kožne reakcije, one mogu biti progresivne te se njihova težina može povećati daljnjim liječenjem. Ako su kožne reakcije progresivne, [product name] je potrebno uskratiti ili ukinuti. Kod teških kožnih reakcija, ako se sumnja na uzročnu povezanost s bendamustinkloridom, liječenje se mora prekinuti.

Upozorenje je potrebno revidirati kako slijedi:

Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora povezan s liječenjem lijekom [product name] prijavljen je u bolesnika u kliničkim ispitivanjima. Najčešće se pojavljuje unutar 48 sati od primjene prve doze lijeka [product name] te, ako se ne intervenira, može dovesti do akutnog zatajenja bubrega i smrti. **Prije terapije potrebno je razmotriti** preventivne mjere ~~uključuju~~ **kao što su** primjerena **hidracija**, održavanje primjerenog statusa volumena tjelesnih tekućina i pomno praćenje biokemijskih parametara krvi, naročito razine kalija i mokraćne kiseline, **te primjenu lijekova koji smanjuju razinu mokraćne kiseline u krvi (alopurinola i razburikaze)**. Može se razmotriti primjena alopurinola tijekom prvih tjedan ili dva liječenja lijekom [product name], ali ne nužno kao standardni postupak. Međutim, Kod istodobne primjene bendamustina i alopurinola prijavljeno je nekoliko slučajeva Stevens-Johnsonova sindroma i toksične epidermalne nekrolize.

• Dio 4.8

Potrebno je revidirati sljedeći izričaj:

U tablici ispod navedeni su podaci dobiveni kod primjene bendamustinklorida ~~u kliničkim ispitivanjima~~.

Sljedeće nuspojave potrebno je dodati pod „Infekcije i infestacije“ unutar klasifikacije organskih sustava s učestalošću kako slijedi:

vrlo često: oportunistička infekcija (uključujući herpes zoster, citomegalovirus, hepatitis B)

manje često: **pneumonija uzrokovana *Pneumocystis jirovecii***

Sljedeće nuspojave potrebno je dodati pod „Poremećaji krvi i limfnog sustava“ unutar klasifikacije organskih sustava s učestalošću kako slijedi:

manje često: **pancitopenija**

rijetko: **zatajenje koštane srži**

Sljedeće nuspojave potrebno dodati pod „Poremećaji živčanog sustava“ unutar klasifikacije organskih sustava s učestalošću kako slijedi:

vrlo često: **glavobolja**

često: **omaglica**

Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati pod „Srčani poremećaji“ unutar klasifikacije organskih sustava s učestalošću kako slijedi:

nepoznato: **fibrilacija atrijska**

Sljedeće nuspojave potrebno je dodati pod „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“ unutar klasifikacije organskih sustava s učestalošću kako slijedi:

nepoznato: **Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)**

Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati pod „Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava“ unutar klasifikacije organskih sustava s učestalošću kako slijedi:

nepoznato: **zatajenje bubrega**

Sljedeće nuspojave potrebno je dodati pod „Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)“ unutar klasifikacije organskih sustava s učestalošću kako slijedi:

manje često: **mijelodisplastični sindrom, akutna mijeloidna leukemija**

Ispod tablice 1 Nuspojave u bolesnika liječenih bendamustinkloridom potrebno je izmijeniti sljedeći opis izdvojenih nuspojava:

(novi je tekst **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~preertan~~)

Opis izdvojenih nuspojava

~~Prijavljen je mali broj slučajeva Stevens-Johnsonova sindroma i toksične epidermalne nekrolize u bolesnika koji su primali bendamustin u kombinaciji s alopurinolom ili u kombinaciji s alopurinolom i rituksimabom.~~

Omjer CD4/CD8 stanica može biti smanjen. Primijećeno je smanjenje broja limfocita. U imunosuprimiranih bolesnika može biti povećan rizik od infekcije (primjerice, herpesom zoster, **CMV, PJP**).

Prijavljeni su izolirani slučajevi nekroze nakon nehotične ekstravaskularne primjene, ~~toksične epidermalne nekroze~~, sindroma lize tumora i anafilaksije.

~~Prijavljeni su sekundarni tumori, uključujući mijelodisplastični sindrom, mijeloproliferativne poremećaje, akutnu mijeloičnu leukemiju i karcinom bronha. Nije utvrđena povezanost s liječenjem bendamustinkloridom.~~

Povećan je rizik od mijelodisplastičnog sindroma i akutnih mijeloidnih leukemija u bolesnika liječenih alkilirajućim lijekovima (uključujući bendamustin). Sekundarna zloćudna bolest se može razviti nekoliko godina nakon prestanka kemoterapije.

Uputa o lijeku

Upozorenje je potrebno revidirati kako slijedi:

2. PRIJE NEGO POČNETE PRIMJENJIVATI LIJEK [PRODUCT NAME]

Budite posebno oprezni prilikom primjene lijeka [product name]

...

- u slučaju pojave kožnih reakcija tijekom liječenja lijekom [product name] Reakcije mogu postajati sve teže.
- **u slučaju bolnog crvenila ili purpurnog osipa koji se širi i mjehurića i/ili drugih lezija koje se počinju javljati na sluznici (npr. u ustima i na usnicama), posebice ako ste prethodno bili osjetljivi na svjetlost, imali infekcije dišnog sustava (npr. bronhitis) i/ili vrućicu.**
- u slučaju postojeće srčane bolesti (npr. srčani udar, bol u prsnom košu, težak poremećaj srčanog ritma).
- u slučaju da osjetite bol u području bubrega, krv u mokraći ili smanjenu količinu mokraće. Kod vrlo teške bolesti, Vaše tijelo možda neće moći izbaciti sve otpadne tvari razorenih stanica raka. To se naziva sindromom lize tumora i može uzrokovati zatajenje bubrega i srčane tegobe unutar 48 sati od prve doze lijeka [product name] ~~Vaš je~~ Vam liječnik ~~svjestan toga i može~~ osigurati primjerenu hidraciju i će Vam dati druge lijekove kako bi spriječio tu nuspojavu.

4. MOGUĆE NUSPOJAVE

Sljedeće nuspojave potrebno je dodati s učestalošću vrlo često:

- **glavobolja**

Sljedeće nuspojave potrebno je dodati s učestalošću često:

- **omaglica**

Sljedeće nuspojave potrebno je dodati s učestalošću manje često:

- **stvaranje nedovoljnog broja svih krvnih stanica (mijelodisplastični sindrom)**
- **akutna leukemija**

Sljedeće nuspojave potrebno je dodati s učestalošću rijetko:

- **smanjenje funkcije koštane srži, zbog koje ćete se možda osjećati loše ili će se to pokazati na krvnim pretragama**

Sljedeće nuspojave treba dodati s učestalošću nepoznato:

- **zatajenje bubrega**
- **nepravilni i često ubrzani srčani otkucaji (fibrilacija atrijsa)**
- **bolno crvenilo ili purpurni osip koji se širi i mjehurići i/ili druge lezije koje se počinju javljati na sluznici (npr. u ustima i na usnicama), posebice ako ste prethodno bili osjetljivi na svjetlost, imali infekcije dišnog sustava (npr. bronhitis) i/ili vrućicu.**

Prilog III.

Uvjeti odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u rujnu 2016.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	29. listopada 2016.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	28. prosinca 2016.