

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a bendamuszтин- hidrokloridra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A PRAC áttekintette a rendelkezésre álló forgalomba hozatal utáni biztonságossági adatokat, a közreadott szakirodalmakat és a klinikai vizsgálatokból származó adatokat. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy okozati összefüggés állapítható meg az alább felsorolt nemkívánatos gyógyszerhatások esetében. Ezt a következőkre alapozta: az idők során jelentkezett esetek száma, az esetek többségében tapasztalható időbeli egybeesés, a bendamuszтин ismert hatásmódja és egyes értékelt esetekben a hihető alternatív kóroktani magyarázat hiánya. A nem kívánt hatások: opportunista fertőzés (beleértve: herpes zoster, citomegalovírus, hepatitis B); Pneumocystis jirovecii tüdőgyulladás; csontvelő-elégtelenség; fejfájás; szédülés; pitvarfibrilláció; Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermalis necrolysis (TEN); veseelégtelenség; myelodysplasiás szindróma; akut myeloid leukaemia.

Ezen értékelés alapján a PRAC arra a következtetésre jutott továbbá, hogy felül kell vizsgálni az alkalmazási előírás 4.4 pontjában olvasható, a tumorlízis-szindrómára, az opportunista fertőzésekre és a bőrreakciókra vonatkozó figyelmeztetéseket. Továbbá egy figyelmeztetést helyezett el a 4.4 pontban a hepatitis B reaktiválódása kockázatával kapcsolatban.

Ennélfogva az áttekintett PSUR-(ok)ban bemutatott adatok fényében a PRAC úgy határozott, hogy a bendamuszтин-hidrokloridot tartalmazó gyógyszerkészítmények kísérőiratainak módosítása szükséges.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A bendamuszтин-hidrokloridra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a bendamuszтин-hidroklorid hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, bendamuszтин-hidrokloridot tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

Az alábbiak szerint módosítani kell egy figyelmeztetést:

Fertőzések

~~Beszámoltak fertőzésről, beleértve a pneumoniát és sepsist is.~~ **Bendamusztin-hidroklorid alkalmazásával kapcsolatban súlyos és halálos kimenetelű fertőzések fordultak elő, köztük olyan opportunistá fertőzések, mint a Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP), a varicella zoster vírus (VZV) és a citomegalovírus (CMV).** ~~A fertőzés ritkán hospitalizációval járt, és septicus sokkal vagy halállal végződött. A bendamusztin-hidroklorid kezelést követően a neutropeniás és/vagy lymphopeniás betegek a legfogékonyabbak a fertőzésekre. Azoknak a betegeknek, akiknél a bendamusztin-hidrokloriddal végzett kezelés után myelosuppressio alakul ki, azt kell tanácsolni, hogy forduljanak orvoshoz, ha fertőzésre jellemző panaszokat és tüneteket, többek között lázat vagy légzőrendszeri tüneteket tapasztalnak.~~ **A betegeket a kezelés végéig monitorozni kell, nem alakulnak-e ki náluk légúti jelek és tünetek. Javasolni kell a betegeknek, hogy haladéktalanul jelentsék a fertőzés új jelei, köztük a láz vagy légúti tünetek kialakulását.**

Az alábbiak szerinti figyelmeztetéssel kell kiegészíteni:

Hepatitis B reaktiváció

A hepatitis B reaktivációja következett be a vírust krónikusan hordozó betegeknél azt követően, hogy bendamusztin-hidrokloriddal kezelték őket. Néhány esetben akut májelégtelenség vagy halál következett be. A bendamusztin-hidrokloriddal végzett kezelés megindítása előtt meg kell vizsgálni, hogy nem áll-e fenn HBV-fertőzés a betegeknél. Pozitív hepatitis B-tesztet adó (beleértve az aktív fertőzéssel érintett) betegek kezelésének megkezdése előtt, valamint a kezelés során HBV-fertőzésre pozitív eredményt adó betegeknél a májbetegségek és a hepatitis B kezeléséhez értő szakorvossal kell konzultálni. Azoknál a HBV-hordozóknál, akiknek bendamusztin-hidroklorid kezelésre lehet szüksége, a terápia során és annak befejezése után néhány hónapig gondos monitorozást kell végezni az aktív HBV-fertőzés jeleinek és tüneteinek észlelésére (lásd 4.8 pont).

Az alábbiak szerint kell egy figyelmeztetést módosítani:

Bőrreakciók

Számos esetben jelentettek bőrreakciókat. Ezen esetek között szerepelt bőrküetés, toxikus bőrreakció és bullosus exanthema. **A bendamusztin-hidroklorid alkalmazása kapcsán Stevens–Johnson-szindróma (SJS) és toxikus epidermalis necrolysis (TEN) esetekről számoltak be, ezek közül néhány halálos kimenetelű volt.** Az esetek egy része akkor jelentkezett, amikor a bendamusztin-hidrokloridot más antineopláziás szerekkel együtt adták, ezért a pontos ok-okozati összefüggés bizonytalan. A kialakult bőrreakciók progrediálhatnak, és egyre súlyosabbá válhatnak a további kezelés során. Amennyiben a bőrreakciók progrediálnak, a <a gyógyszer neve> kezelést el kell halasztani,

vagy le kell állítani. Azokban az esetekben, amikor a súlyos bőrreakciók és a bendamusztiin-hidrokloriddal végzett kezelés között összefüggés feltételezhető, abba kell hagyni a kezelést.

Az alábbiak szerinti kell egy figyelmeztetést módosítani:

Tumorlízis-szindróma

Klinikai vizsgálatokban részt vevő betegeknél a bendamusztiin kezeléssel összefüggő tumorlízis-szindróma **(TLS)** eseteiről számoltak be. A tumorlízis-szindróma rendszerint a bendamusztiin-hidroklorid első dózisát követő 48 órán belül alakul ki, és beavatkozás nélkül akut veseelégtelenséghez és halálhoz vezethet. A megelőző intézkedések, például között szerepel a megfelelő ~~volumenstátusz~~ **hidratáltság** fenntartása és a vérkémiiai paraméterek, elsősorban a kálium és húgysavszint szoros ellenőrzése, **valamint a vér húgysavszintjét csökkentő szerek (allopurinol és raszburikáz) alkalmazása is megfontolandó a kezelés megindítása előtt.** A [product name] kezelés alatti első egy-két hétben megfontolható allopurinol alkalmazása, de nem szükségszerűen része az elfogadott kezelési gyakorlatnak. ~~Mindazonáltal~~ **N**éhány esetben Stevens–Johnson-szindrómáról és toxikus epidermalis necrolýsirról számoltak be bendamusztiin és allopurinol egyidejű alkalmazása során.

- 4.8 pont

A következő szöveget módosítani kell:

Az alábbi táblázat a bendamusztiin-hidrokloriddal ~~végzett klinikai vizsgálatok során~~ nyert adatokat tartalmazza.

A Fertőző betegségek és parazitafertőzések szervrendszerhez a következő nemkívánatos hatásokat kell hozzáadni a következő gyakorisággal:

nagyon gyakori: **Opportunista fertőzés (beleértve a herpes zostert, citomegalovírust, hepatitis B-t)**

nem gyakori: **Pneumocystis jirovecii pneumonia**

A Vérbépzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek szervrendszerhez a következő nemkívánatos hatásokat kell hozzáadni a következő gyakorisággal:

nem gyakori: **Pancytopenia**

ritka: **Csontvelő-elégtelenség**

Az Idegrendszeri betegségek és tünetek szervrendszerhez a következő nemkívánatos hatásokat kell hozzáadni a következő gyakorisággal:

Nagyon gyakori: **Fejfájás**

gyakori: **Szédülés**

A Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek szervrendszerhez a következő nemkívánatos hatást kell hozzáadni a következő gyakorisággal:

nem ismert: **Pitvarfibrilláció**

Az A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei szervrendszerhez a következő nemkívánatos hatásokat kell hozzáadni a következő gyakorisággal:

nem ismert: **Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermalis necrolýsis (TEN)**

A Vese- és húgyúti betegségek és tünetek szervrendszerhez a következő nemkívánatos hatást kell hozzáadni a következő gyakorisággal:

nem ismert: **Veseelégtelenség**

A Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok szervrendszerhez a következő nemkívánatos hatásokat kell hozzáadni a következő gyakorisággal:

nem gyakori: **Myelodysplasiás szindróma, akut myeloid leukaemia**

Az alábbiakban módosítani szükséges a kiválasztott nemkívánatos hatások következő leírását.

1. táblázat: A bendamuszтин-hidrokloriddal kezelt betegeknél tapasztalt nemkívánatos hatások:

(az új szöveg **aláhúzva és vastag betűvel kiemelve**, a törölt szöveg áthúzva)

Kiválasztott nemkívánatos hatások leírása

~~Stevens-Johnson-szindróma és toxikus epidermalis necrolysis-kisszámú eseteit jelentették olyan betegeknél, akik a bendamuszтинt allopurinollal vagy allopurinollal és rituximabbal kombinációban kapták.~~

A CD4/CD8 arány csökkenhet. Lymphocytaszám-csökkenés előfordult. Az immunszupprimált betegeknél növekedhet a fertőzések (pl. herpes zoster, **CMV, PJP**) kockázata.

Izolált esetekben beszámoltak véletlen extravascularis alkalmazást követő necrosisról, illetve ~~toxikus epidermalis necrolysisről~~, tumorlízis szindrómáról, valamint anaphylaxiáról.

~~Jelentettek másodlagos tumorokat, beleértve a myelodysplasiás szindrómát, myeloproliferatív betegségeket, akut myeloid leukaemiát és bronchialis carcinomát. A bendamuszтин-kezeléssel való összefüggést nem állapították meg.~~

Alkiláló szerekkel (köztük bendamuszтinnal) kezelt betegeknél fokozott a myelodysplasiás szindróma és az akut myeloid leukaemia kockázata. A másodlagos malignus betegség évekkal a kemoterápia befejezése után is kialakulhat.

Betegtájékoztató

Az alábbiak szerint módosítani kell egy figyelmeztetést:

2. Tudnivalók a <a gyógyszer neve> alkalmazása előtt

A <a gyógyszer neve> **alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával**

...

- ha bőrreakciók jelentkeznek Önnél a <a gyógyszer neve> kezelés alatt. Ezek a reakciók súlyosbodhatnak.
- **ha fájdalmas, vörös vagy lilás színű, szétterjedő kiütés, hólyagok és/vagy egyéb léziók kezdenek megjelenni a nyálkahártya-membránokon (pl. a szájon és az ajkakon), különösen akkor, ha Ön korábban a fényre érzékeny volt, légúti fertőzésekben (pl. hörghurutban) szenvedett és/vagy lázas volt.**
- ha szívbetegsége van (pl. szívroham, mellkasi fájdalom, súlyos szívritmuszavar).
- ha deréktáji fájdalmat érez, vért lát a vizeletében vagy csökken az ürített vizelet mennyisége. A betegség nagyon súlyos szakaszában előfordulhat, hogy a szervezete nem képes teljes mértékben kiüríteni az elpusztult ráksejtekből származó salakanyagokat. Ez az úgynevezett

tumorlízis-szindróma, amely a <a gyógyszer neve> első adagjának beadását követő 48 órán belül veseelégtelenséget és szívproblémákat okozhat. Kezelőorvosa ~~tudni fog erről, és gondoskodik az Ön megfelelő hidratálásáról és~~ egyéb gyógyszereket adhat ennek megelőzésére.

4. Lehetséges mellékhatások

A következő nemkívánatos hatásokat kell hozzáadni nagyon gyakorként:

- **Fejfájás**

A következő nemkívánatos hatásokat kell hozzáadni gyakorként:

- **Szédülés**

A következő nemkívánatos hatásokat kell hozzáadni nem gyakorként:

- **A vérsejtek nem megfelelő képződése (mielodiszplázias szindróma)**
- **Akut leukémia**

A következő nemkívánatos hatásokat kell hozzáadni ritkáként:

- **A csontvelő működésének romlása, amely miatt rosszul érezheti magát, illetve megmutatkozhat a vérvizsgálati eredményeiben is**

A következő nemkívánatos hatásokat kell hozzáadni nem ismertként:

- **Veseelégtelenség**
- **Szabálytalan és sokszor szapora szívverés (pitvarfibrilláció)**
- **Fájdalmas, vörös vagy lilás színű, szétterjedő kiütés, hólyagok és/vagy egyéb léziók kezdenek megjelenni a nyálkahártya-membránokon (pl. a szájon és az ajkakon), különösen akkor, ha Ön korábban fényre érzékeny volt, légúti fertőzésekben (pl. hörghurutban) szenvedett és/vagy lázas volt.**

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2016. szeptember CMDh ülés.
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. 10. 29.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. 12. 28.