

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto bendamustino hidrochlorido periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

PRAC peržiūrėjo turimus po vaistinio preparato pateikimo į rinką gautus saugumo duomenis, paskelbtus mokslinės literatūros duomenis bei klinikinių tyrimų duomenis. *PRAC* padarė išvadą, kad galima nustatyti priežastinį ryšį su toliau išvardytomis nepageidaujamomis reakcijomis, remiantis per laikotarpį gautu atvejų skaičiumi, daugumos atvejų ryšiu laiko atžvilgiu, žinomu bendamustino veikimo mechanizmu ir patikimų alternatyvių priežastinių veiksnių nebuvimu kai kuriais peržiūretais atvejais. Tokios nepageidaujamos reakcijos yra oportunistinė infekcija (įskaitant *Herpes zoster*, citomegaloviruso, hepatito B infekciją), *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija, pancitopenija, kaulų čiulpų nepakankamumas, galvos skausmas, svaigulys, prieširdžių virpėjimas, Stivenso ir Džonsono (*Stevens – Johnson*) sindromas, toksinė epidermio nekrolizė (*TEN*), inkstų nepakankamumas, mielodisplazijos sindromas, ūminė mieloidinė leukemija.

Be to, remdamasis šia peržiūra, *PRAC* padarė išvadą, kad būtina peržiūrėti preparato charakteristikų santraukos (*PCS*) 4.4 skyriuje esančius įspėjimus, susijusius su naviko irimo sindromu, oportunistine infekcija ir odos reakcijomis. Be to, į 4.4 skyrių būtina įtraukti įspėjimą apie hepatito B pakartotinio suaktyvėjimo riziką.

Atsižvelgdamas į įvertinto *PASP* duomenis, *PRAC* mano, kad reikia padaryti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bendamustino hidrochlorido, informacinių dokumentų pakeitimus.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl bendamustino hidrochlorido, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra bendamustino hidrochlorido, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bendamustino hidrochlorido, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato informacinių dokumentų skyrius
(naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Įspėjimas turi būti koreguotas kaip nurodyta toliau.

Infekcijos

~~Gauta pranešimų apie infekcijas, įskaitant pneumoniją ir sepsį. Retais atvejais infekcijos buvo susijusios su gydymu ligoninėje, sepsiniu šoku ir mirtimi. Pacientai, kuriems po gydymo bendamustino hidrochloridu pasireiškė neutropenija ir (arba) limfopenija, būna imlesni infekcijoms. Pacientai, kuriems po gydymo bendamustino hidrochloridu yra kaulų čiulpų slopinimas, turi būti informuoti, jog reikia kreiptis į gydytoją, jeigu jiems yra infekcijos simptomų ar požymių, įskaitant karščiavimą ar su kvėpavimo sistema susijusius simptomus. Gydymo metu pacientus reikia stebėti, ar neatsiranda su kvėpavimo sistema susijusių požymių ar simptomų. Pacientai turi būti informuoti, kad nedelsdami praneštų apie naujus infekcijos požymius, įskaitant karščiavimą ar su kvėpavimo sistema susijusius simptomus.~~

Turi būti įtrauktas toliau pateikiamas įspėjimas.

Hepatito B pakartotinis suaktyvėjimas

Po gydymo bendamustino hidrochloridu buvo hepatito B pakartotinio suaktyvėjimo atveju lėtiniais šio viruso nešiotojams. Kai kurie atvejai baigėsi ūminiu kepenų nepakankamumu ar mirtimi. Prieš gydymą bendamustino hidrochloridu pacientus reikia ištirti, ar nėra HBV infekcijos. Jei pacientui hepatito B testas yra teigiamas (įskaitant pacientus, kuriems yra aktyvi liga), prieš gydymo pradžią būtina kepenų ligų ir hepatito B gydymo eksperto konsultacija (ji reikalinga ir pacientams, kuriems teigiamas hepatito B testas nustatomas gydymo metu). HBV nešiotojus, kuriems būtinas gydymas bendamustino hidrochloridu, gydymo metu bei kelis mėnesius po jo užbaigimo būtina atidžiai stebėti, ar neatsiranda aktyvios HBV infekcijos požymių ir simptomų (žr. 4.8 skyrių).

Įspėjimas turi būti koreguotas kaip nurodyta toliau.

Odos reakcijos

Gauta pranešimų apie daug odos reakcijų. Šie reiškiniai apėmė išbėrimą, toksines odos reakcijas ir pūslinę egzantemą. **Gauta pranešimų apie su bendamustino hidrochloridu vartojimu susijusius Stivenso ir Džonsono (Stevens – Johnson) sindromo (SJS) ir toksinės epidermio nekrolizės (TEN) atvejus, kai kurie jų buvo mirtini.** Dalis reiškinų pasireiškė bendamustino hidrochloridu vartojant kartu su kitomis medžiagomis nuo vėžio, todėl tikslus priežastinis ryšys nėra aiškus. Pasireiškusios odos reakcijos gydymą tęsiant gali progresuoti ir sunkėti. Jeigu odos reakcijos progresuoja, [product name] vartojimas turi būti sustabdytas ar nutrauktas. Įtarus sunkių odos reakcijų ryšį su bendamustino hidrochloridu, gydymas turi būti nutrauktas.

Įspėjimas turi būti koreguotas kaip nurodyta toliau.

Naviko irimo sindromas

Klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie naviko irimo sindromo (**NIS**) atvejus, susijusius su [product name] vartojimu. Toks poveikis paprastai pasireiškia 48 valandų laikotarpiu po pirmosios [product name] dozės pavartojimo ir, nesiimant priemonių, gali sukelti inkstų nepakankamumą ir mirtį. **Prieš gydymo pradžią turi būti apsvaistytos** prevencinės priemonės, ~~įskaitant tokias kaip pakankamos skysčių tūrio hidratacijos palaikymas, ir atidžius kraujo cheminės sudėties, ypač kalio ir~~

šlapimo rūgšties kiekio, stebėjimas as ir šlapimo rūgšties kiekį mažinančių vaistinių preparatų (alopurinolio ir rasburikazės) vartojimas. Galima apsvarstyti alopurinolio vartojimą per pirmąsias vieną ar dvi gydymo [product panme] savaites, tačiau tai nėra gydymo standartas. Vis dėlto pPranešta apie kelis Stivenso ir Džonsono (*Stevens – Johnson*) sindromo ir toksinės epidermio nekrolizės (TEN) atvejus, kai bendamustino buvo vartojama kartu su alopurinoliu.

- 4.8 skyrius

Turi būti koreguotas toliau pateikiamas tekstas.

Toliau esančioje lentelėje pateikiami duomenys apie bendamustino hidrochloridą ~~gauti klinikinių tyrimų metu~~.

Toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos turi būti įtrauktos prie organų sistemų klasės „Infekcijos ir infestacijos“, nurodant dažnį:

Labai dažni: oportunistinė infekcija (įskaitant *Herpes zoster*, citomegaloviruso, hepatito B infekcija)

Nedažni: *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija.

Toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos turi būti įtrauktos prie organų sistemų klasės „Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai“, nurodant dažnį:

Nedažni: pancitopenija

Reti: kaulų čiulpu nepakankamumas

Toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos turi būti įtrauktos prie organų sistemų klasės „Nervų sistemos sutrikimai“, nurodant dažnį:

Labai dažni: galvos skausmas

Dažni: svaigulys

Toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos turi būti įtrauktos prie organų sistemų klasės „Širdies sutrikimai“, nurodant dažnį:

Dažnis nežinomas: prieširdžių virpėjimas

Toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos turi būti įtrauktos prie organų sistemų klasės „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“, nurodant dažnį:

Dažnis nežinomas: Stivenso ir Džonsono (*Stevens – Johnson*) sindromas, toksinė epidermio nekrolizė (TEN)

Toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos turi būti įtrauktos prie organų sistemų klasės „Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai“, nurodant dažnį:

Dažnis nežinomas: inkstų nepakankamumas

Toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos turi būti įtrauktos prie organų sistemų klasės „Gerybiniai ir piktybiniai navikai“, nurodant dažnį:

Nedažni: mielodisplazijos sindromas, ūminė mieloidinė leukemija

Turi būti atlikti toliau nurodyti atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimo, patiekiamo po 1 lentelę „Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios bendamustino hidrochloridu gydytiems pacientams“, pakeitimai:

(naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

~~Gauta pranešimų apie nedaug Stivenso ir Džonsono (*Stevens – Johnson*) sindromo ir toksinės epidermio nekrolizės atvejų pacientams, bendamustino vartojusiems kartu su alopurinoliu ar kartu su alopurinoliu ir rituksimabu.~~

Gali sumažėti CD4/CD8 ląstelių santykis. Buvo limfocitų kiekio sumažėjimo atvejų. Pacientams, kurių imuninė sistema nuslopinta, gali būti didesnė infekcijos (pvz. *Herpes zoster*, **CMV, PJP**) rizika.

Gauta pavienių pranešimų apie nekrozę, atsiradusią po atsitiktinio suleidimo ne į kraujagyslę, ~~ir toksinę epidermio nekrolizę~~, naviko irimo sindromą ir anafilaksiją.

~~Gauta pranešimų apie antrinius navikus, įskaitant mielodisplazijos sindromą, mieloproliferacinius sutrikimus, ūminę mieloidinę leukemiją ir bronchų karcinomą. Ryšys su bendamustino hidrochlorido vartojimu nustatytas nebuvo.~~

Pacientams, gydytiems šarminančiais vaistiniais preparatais (įskaitant bendamustiną), padidėja mielodisplazijos sindromo ir ūminės mieloidinės leukemijos rizika. Antrinis piktybiškėjimas gali vystytis praėjus keliems metams po chemoterapijos nutraukimo.

Pakuotės lapelis

Įspėjimas turi būti koreguotas kaip nurodyta toliau.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT [PRODUCT NAME]

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

...

- jeigu gydymo [product name] metu atsiranda odos reakcijų. Jos gali sunkėti;
- **jeigu gleivinėje (pvz., burnos ar lūpų) atsiranda skausmingas plintantis išbėrimas raudonomis ar rausvai violetinėmis dėmėmis, pūslių ir (arba) kitokių pažeidimų, ypač jeigu jums prieš tai buvo jautrumas šviesai, kvėpavimo takų infekcija (pvz., bronchitas) ir (arba) karščiavimas;**
- jeigu yra širdies liga (pvz., išstik širdies priepuolis, yra krūtinės skausmas, labai sutrikęs širdies ritmas);
- jeigu pajusite bet kokį šono skausmą, pastebėsite kraują šlapime ar šlapimo kiekio sumažėjimą. Jeigu Jūsų liga yra labai sunki, organizmas gali nepajėgti šalinti visų visų žuvusių vėžio ląstelių atliekas. Tai yra vadinama naviko irimo sindromu ir gali sukelti inkstų nepakankamumą bei širdies sutrikimų 48 valandų laikotarpiu po pirmosios [product name] dozės suvartojimo. Jūsų gydytojas ~~apie tai žino ir~~ gali **užtikrinti, kad skysčio kiekis Jūsų organizme būtų pakankamas, ir** skirti kito vaisto, padedančio užkirsti kelią šiam sutrikimui.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Turi būti įtrauktos toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos (dažnis – „Labai dažnas“)

- **Galvos skausmas**

Turi būti įtrauktos toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos (dažnis – „Dažnas“)

- **Svaigulys**

Turi būti įtrauktos toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos (dažnis – „Nedažnas“)

- **Neveiksminga visų kraujo ląstelių gamyba (mielodisplazijos sindromas)**
- **Ūminė leukemija**

Turi būti įtrauktos toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos (dažnis – „Retas“)

- **Kaulų čiulpu veiklos susilpnėjimas, sukeliantis blogą savijautą ar nustatomas kraujo tyrimais**

Turi būti įtrauktos toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos (dažnis – „Nežinomas“)

- **Inkstų nepakankamumas**
- **Neritmiškas ir dažnai greitas širdies plakimas (prieširdžių virpėjimas)**

- Gleivinėje (pvz., burnoje ar lūpose) atsirandantis skausmingas išplintantis išbėrimas raudonomis ar rausvai violetinėmis dėmėmis, pūslės ir (arba) kitoks pažeidimas, ypač jei jau buvo pasireiškęs jautrumas šviesai, kvėpavimo takų infekcija (pvz., bronchitas) ir (arba) karščiavimas.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. rugsėjo <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016-10-29
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016-12-28