

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.

Remiantis duomenų, gautų iš stebėjimo vaistiniam preparatui esant rinkoje, klinikinių tyrimų ir literatūros, PRAC mano, kad negalima paneigti priežastinio ryšio tarp bendamustino vartojimo ir reakcijos į vaistą su eozinofilija ir sisteminius simptomais (RVESS), dilgėlinės, taip pat pneumonito ir plaučių alveolinio kraujavimo, todėl prašo, kad būtų atnaujinta informacija apie vaistinį preparatą, nurodant šias nepageidaujamas reakcijas į vaistą, kurių dažnumas yra atitinkamai „dažnas“ ir „nežinomas“. Be to, 4.4 skyrius atnaujintas įtraukiant informaciją apie RVESS su papildomais nurodymais pacientams.

Be to, remdamasis pranešimais apie pneumocistinę infekciją, PRAC mano, kad būtina atnaujinti PCS 4.4 skyrių, įtraukiant rekomendaciją turėti omenyje atimikrobinę pneumocistinę profilaktiką (pvz., trimetorprimu-sulfametoksazolu) pacientams, kuriems yra mažas CD4 T ląstelių kiekis.

Atitinkamai atnaujintas ir pakuotės lapelis.

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, todėl CMD(h) rekomenduoja, kad atitinkamos valstybės narės bei paraiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį CMD(h) sutarimą.

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 **pabrėžtas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)>

Preparato charakteristikų santrauka

• 4.4 skyrius

Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės turi būti pakeisti taip:

Infekcijos

Vartojant bendamustino hidrochlorido yra pasitaikę sunkių ir mirtinų infekcijų, įskaitant bakterines (sepsį, plaučių uždegimą) ir oportunistines infekcijas, tokias, kaip *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija (PJP), juostinės pūslelinės viruso (JPV) ir citomegaloviruso (CMV) sukelta infekcija. Gydomas bendamustino hidrochloridu gali sukelti užsitęsusią limfocitopeniją (< 600/μl) ir CD4-teigiamų T ląstelių (T_H ląstelių) kiekio sumažėjimą (< 200/μl), trunkančius bent 7–9 mėnesius po gydymo pabaigos. Limfocitopenija ir CD4-teigiamų T ląstelių sumažėjimas ryškesni, kai bendamustino vartojama kartu su rituksimabu. Pacientai, kuriems yra limfopenija ir mažas CD4-teigiamų T ląstelių kiekis, po gydymo bendamustino hidrochloridu yra imlesni (oportunistinėms) infekcijoms. **Kai yra mažas CD4-teigiamų T ląstelių kiekis (< 200/μl), turi būti apgalvota *Pneumocystis jirovecii* sukeltos pneumonijos (PP) profilaktika.** Todel

profilaktika.

Visi pacientai turi būti stebimi, ar gydymo metu neatsiranda kvėpavimo sutrikimo požymių ir simptomų. Pacientai turi būti informuoti, kad nedelsiant praneštų apie naujus infekcijos požymius, įskaitant karščiavimą ar kvėpavimo simptomus. Jeigu atsiranda (oportunistinių) infekcijų požymių, turi būti apsvarstytas bendamustino hidrochlorido vartojimo nutraukimas.

Odos reakcijos

Buvo gauta pranešimų apie keletą odos reakcijų. Šie reiškiniai buvo išbėrimas, ~~toksinės odos reakcijos,~~ **sunkios odos reakcijos** ir pūslinė egzantema. Vartojant bendamustino hidrochlorido gauta pranešimų apie Stivenso- Džonsono (Stevens-Johnson) sindromo (SJS), ~~ir~~ toksinės epidermio nekrolizės (TEN) **ir reakcijos į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais atvejus**; kai kurie iš jų buvo mirtini. **Skiriantieji vaistinio preparato turi informuoti pacientus apie šių reakcijų požymius bei simptomus ir nurodyti nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jeigu jiems atsirastų šių simptomų.** Kai kurie reiškiniai pasireiškė bendamustino hidrochlorido vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo vėžio, tad tikslus sąryšis neaiškus. (...)

• 4.8 skyrius

Į organų sistemos klasę (OSK) „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“ turi būti įtraukta ši nepageidaujama reakcija, priskiriant dažnumą „nežinomas“:

- **Reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (RVESS)**

Į OSK „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“ turi būti įtraukta ši nepageidaujama reakcija, priskiriant dažnumą „dažnas“:

- **dilgėlinė**

Į OSK „Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai“ turi būti įtraukta šios nepageidaujamos reakcijos, priskiriant dažnumą „nežinomas“:

- **pneumonitas**
- **plaučių alveoliinė hemoragija**

Pakuotės lapelis

- 4 skyrius. Galimas šalutinis poveikis

Dažnas:

- niežtintis išbėrimas (dilgėlinė)

Dažnis nežinomas:

- pneumonitas
- kraujavimas iš plaučių

Jeigu pastebėsite kurį nors toliau nurodytą šalutinį poveikį, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar medicininės pagalbos (dažnis nežinomas).

Stiprus odos išbėrimas, įskaitant Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę. Tai gali atrodyti kaip rausvos, į taikinių panašios dėmelės arba apskriti lopinėliai ant liemens, dažnai su centre esančia pūsle, besilupanti oda, opos burnoje, gerklėje, nosyje, ant lytinių organų ir akių, o prieš tai gali pasireikšti karščiavimas ir gripą primenantys simptomai.

Plačiai išplitęs niežulys, aukšta kūno temperatūra, padidėję limfmazgiai ir poveikis kitiems organams (reakcija į vaistą su su eozinofilija ir sisteminiais simptomais [RVES]), dar vadinama padidėjusio jautrumo vaistui sindromu).

Pranešta apie kelis stiprios odos reakcijas (Stivenso ir Džonsono sindromo ir toksinės epiderminės nekrolizės) atvejus. Šių reakcijų sąryšis su „Levact“ neaiškus.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas CMD(h)	2017 m. rugsėjo mėn. CMD(h) posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2017 m. spalio 28 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2017 m. gruodžio 27 d.