

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.

Atsižvelgdamas į turimus klinikinių tyrimų duomenis apie pacientams, gydytiems bendamustinu derinyje su kitomis medžiagomis, pasireiškusią progresuojančią daugiažidinę encefalopatiją (*PDL*), įskaitant kai kuriais atvejais laiko atžvilgiu glaudų ryšį, ir atsižvelgdamas į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad yra bent jau pagrįsta priežastinio ryšio tarp bendamustino ir *PDL* galimybė. *PRAC* padarė išvadą, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bendamustino, informacinius dokumentus.

Atsižvelgdamas į ryšį laiko atžvilgiu, tikėtiną veikimo mechanizmą ir *PDL* sunkumą, *PRAC* padarė išvadą, kad į *PCS 4.4* skyrių reikia įtraukti įspėjimą. Atitinkamai reikia pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bendamustino chidrochlorido, informacinius dokumentus.

Atsižvelgdamas į dviejų klinikinių tyrimų duomenis apie pacientus, kurie buvo gydyti pagal planą, į kurį buvo įtrauktas bendamustinas, pasireiškusių ne melanomos tipo odos vėžį, įskaitant kai kuriais atvejais laiko atžvilgiu glaudų ryšį, ir atsižvelgdamas į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad yra bent jau pagrįsta priežastinio ryšio tarp bendamustino hidrochlorido ir ne melanomos tipo odos vėžio galimybė. *PRAC* padarė išvadą, kad atitinkamai reikia pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bendamustino hidrochlorido, informacinius dokumentus.

PCS 4.4 skyrius atnaujinamas įtraukiant įspėjimą dėl *PDL* ir ne melanomos tipo odos vėžio. Atitinkamai atnaujinamas 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 suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai 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 vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~pabrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Įspėjimą reikia pakeisti taip, kaip nurodyta toliau.

Infekcijos

Vartojant bendamustino hidrochlorido yra pasitaikę sunkių ir mirtinų infekcijų, įskaitant bakterines (sepsį, pneumoniją) ir oportunistines infekcijas, tokias kaip *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija (PJP), juostinės pūslelinės viruso (*varicella zoster virus*, VZV) ir citomegaloviruso (CMV) sukelta infekcija. **Pranešta apie progresuojančios daugiažidinės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus, įskaitant mirtinus, kurie pasitaikė pavartojus bendamustino daugiausia derinyje su rituksimabu ar obinutuzumabu.** Gydymas bendamustino hidrochloridu gali sukelti užsitęsusią limfocitopeniją (< 600/μl) ir CD4-teigiamų T ląstelių (TH ląstelių) kiekio sumažėjimą (< 200/μl), trunkančius bent 7–9 mėnesius po gydymo pabaigos. Limfocitopenija ir CD4-teigiamų T ląstelių sumažėjimas ryškesni, kai bendamustino vartojama deriniu 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. 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, reikia apsvarstyti bendamustino hidrochlorido vartojimo nutraukimo galimybę.

Pacientams, kuriems pasireiškė naujų ar stiprėjančių simptomų ar požymių, susijusių su neurologinėmis ar pažinimo ypatybėmis arba elgesiu, diferencijuojant diagnozę apsvarstykite PDL galimybę. Itarus PDL, reikia atlikti atitinkamus diagnostinius tyrimus ir gydymą sustabdyti, kol PDL diagnozė bus atmesta.

Reikia įtraukti toliau nurodytą įspėjimą.

Ne melanomos tipo odos vėžys

Klinikinių tyrimų metu pacientams, kurie buvo gydomi bendamustinu, pastebėta didesnė ne melanomos tipo odos vėžio (bazalinių ląstelių ir plokščialąstelinės karcinomos) rizika. Rekomenduojama periodiškai tirti visų pacientų odą, ypač jeigu yra odos vėžio rizikos veiksnių.

Pakuotės lapelis

2. Kas žinotina prieš vartojant [vaistinio preparato pavadinimas]

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei bet kuriuo gydymo metu ar po gydymo Jūs ar kiti pastebėsite, kad Jums pasireiškė: atminties praradimas, pasunkėjęs mąstymas, pasunkėjęs vaikščiojimas ar regėjimo praradimas – tai gali pasireikšti dėl labai retos, bet sunkios galvos smegenų infekcijos (progresuojančios daugiažidinės leukoencefalopatijos arba PDL), kuri gali būti mirtina.

Kreipkitės į gydytoją, jei pastebėsite įtartinų odos pakitimų, nes vartojant šį vaistą gali padidėti tam tikrų odos vėžio tipų (ne melanomos tipo odos vėžio) rizika.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2020 m. rugsėjo mėn. CMD(h) posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2020 m. lapkričio 1 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2020 m. gruodžio 31 d.