

I pielikums
Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par bendamustīna hidrohlorīda periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

PRAC pārskatīja pieejamos pēcreģistrācijas drošuma datus, publicēto literatūru un klīnisko pētījumu datus. *PRAC* secināja, ka, pamatojoties uz gadījumu skaitu laika gaitā, īslaicīgo saistību vairumā gadījumu, zināmo bendamustīna iedarbības veidu un ticamas alternatīvas etioloģijas trūkumu dažos pārskatītajos gadījumos, var noteikt cēloņsakarību ar turpmāk uzskaitītajām zāļu blakusparādībām (BP): oportūnistiskā infekcija (tajā skaitā *herpes zoster*, citomegalovīruss, B hepatīts), *Pneumocystis jirovecii* pneimonija; pancitopēnija, kaulu smadzeņu mazspēja, galvassāpes, reibonis, priekškambaru fibrilācija, Stīvensa - Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze (TEN), nieru mazspēja, mielodisplastiskais sindroms, akūta mieloleikoze.

Pamatojoties uz šo pārskatu *PRAC* arī secināja, ka bija nepieciešams pārskatīt esošos brīdinājumus zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā par audzēja sabrukšanas sindromu, oportūnistiskām infekcijām un ādas reakcijām. Turklāt 4.4. apakšpunktā tika iekļauts brīdinājums par B hepatīta reaktivācijas risku.

Tādēļ, ņemot vērā izskatītajā PADZ sniegtos datus, *PRAC* uzskatīja, ka izmaiņas bendamustīna hidrohlorīda zāļu informācijā, bija pamatotas.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par bendamustīna hidrohlorīdu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur bendamustīna hidrohlorīdu ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur bendamustīna hidrohlorīdu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums
Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots).

Zāļu apraksts

- **4.4. apakšpunkts**

Brīdinājums jāpārskata šādi:

Infekcijas

~~Ir ziņots par infekcijām, tai skaitā par pneimoniju un sepsi. Lietojot bendamustīna hidrohlorīdu, radušās nopietnas un letālas infekcijas, tai skaitā tādas oportūnistiskās infekcijas kā *Pneumocystis jirovecii* pneimonija (PJP), *varicella zoster* vīruss (VZV) un citomegalovīruss (CMV). Retos gadījumos infekcijas bija saistītas ar hospitalizāciju, septisko šoku un nāvi. Pacienti ar neitropēniju un/vai limfopēniju pēc ārstēšanas ar bendamustīna hidrohlorīdu ir uzņēmīgāki pret infekcijām. Pacientiem ar mielosupresiju pēc ārstēšanas ar bendamustīna hidrohlorīdu ir jāiesaka vērsties pie ārsta, ja viņiem ir infekcijas simptomi vai pazīmes, tai skaitā drudzis vai respiratorie simptomi. Pacienti jānovēro visu ārstēšanas laiku, vai viņiem nav respiratorās infekcijas pazīmes un simptomi. Pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par jaunām infekcijas pazīmēm, tajā skaitā drudzi vai respiratoriem simptomiem.~~

Jāpievieno šāds brīdinājums:

B hepatīta reaktivācija

Pēc terapijas ar bendamustīna hidrohlorīdu ir notikusi B hepatīta reaktivācija hroniskiem šī vīrusa nēsātājiem. Dažos gadījumos tas izraisīja akūtu aknu mazspēju vai letālu iznākumu. Pirms ārstēšanas ar bendamustīna hidrohlorīdu uzsākšanas pacientiem ir jāpārbauda HBV infekcijas klātbūtne. Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacientiem ar pozitīviem B hepatīta testiem (tajā skaitā pacientiem ar aktīvu slimību) un pacientiem, kuriem ir pozitīvi HBV infekcijas testi ārstēšanas laikā, ir jākonsultējas ar aknu slimību un B hepatīta ārstēšanas speciālistiem. HBV nēsātāji, kuriem nepieciešama ārstēšana ar bendamustīna hidrohlorīdu, rūpīgi jānovēro, vai nerodas aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi visā terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Brīdinājums jāpārskata šādi:

Ādas reakcijas

Ir ziņots par vairākām ādas reakcijām. Šīs reakcijas ietver izsitumus, toksiskas ādas reakcijas un bullozu eksantēmu. **Lietojot bendamustīna hidrohlorīdu, ir ziņots par dažiem letāliem Stīvensa-Džonsona sindroma (SJS) un toksiskās epidermas nekrolīzes (TEN) gadījumiem.** Daži gadījumi radās, ja bendamustīna hidrohlorīdu lietoja kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, tādēļ precīza saistība nav zināma. Ja rodas ādas reakcijas, turpinot ārstēšanu, tās var progresēt un pastiprināties. Ja ādas reakcijas progresē, [product name] lietošana uz laiku ir jāpārtrauc vai jāatceļ. Smagu ādas reakciju gadījumā, ja ir aizdomas par saistību ar bendamustīna hidrohlorīdu, terapija ir jāpārtrauc.

Brīdinājums jāpārskata šādi:

Audzēja sabrukšanas sindroms

Klīniskajos pētījumos pacientiem ir ziņots par audzēja sabrukšanas sindromu (**TLS – tumor lysis syndrome**), kas saistīts ar [product name] terapiju. Sindroms parasti sākas 48 stundu laikā pēc [product name] pirmās devas, un, ja neiejaucas, var izraisīt akūtu nieru mazspēju un nāvi. Pirms terapijas ir jāapsver tādi profilaktiskie pasākumi ~~iekļauta kā~~ adekvāta **hidratācija**, ~~ķermeņa šķidruma daudzuma~~ rūpīga asins ķīmiskā sastāva, it īpaši kālija un urīnskābes līmeņa, kontrole **un urīnskābi pazeminošo līdzekļu (allopurinola un rasburikāzes) lietošana**. Allopurinola lietošana pirmajās divās nedēļās [product name] terapijas laikā, var apsvērt, bet tā nav obligāta. ~~Tomēr,~~ Ziņots par dažiem Stīvensa-Džonsona sindroma un toksiskās epidermas nekrolīzes gadījumiem, ja bendamustīnu lietoja vienlaicīgi ar allopurinolu.

- 4.8. apakšpunkts

Jāpārskata šāds formulējums:

Turpmākajā tabulā ir sniegti dati, kas tika iegūti par bendamustīna hidrohlorīdu. ~~klīniskajos pētījumos~~

OSK Infekcijas un infestācijas jāpievieno šādas blakusparādības ar biežumu:

ļoti bieži: **oportunistiskās infekcijas (tajā skaitā herpes zoster, citomegalovīruss, B hepatīts);**
retāk: **Pneumocystis jirovecii pneimonijs.**

OSK Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi jāpievieno šādas blakusparādības ar biežumu:

retāk: **pāncitopēnija;**

reti: **kaulu smadzeņu mazspēja.**

OSK Nervu sistēmas traucējumi jāpievieno šādas blakusparādības ar biežumu:

ļoti bieži: **galvassāpes;**

bieži: **reibonis.**

OSK Sirds funkcijas traucējumi jāpievieno šāda blakusparādība ar biežumu:

nav zināmi: **priekškambaru fibrilācija.**

OSK Ādas un zemādas audu bojājumi jāpievieno šādas blakusparādības ar biežumu:

nav zināmi: **Stīvensa - Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze (TEN).**

OSK Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi jāpievieno šādas blakusparādība ar biežumu:

nav zināmi: **nieru mazspēja.**

OSK Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji jāpievieno šādas blakusparādības ar biežumu:

retāk: **mielodisplastiskais sindroms, akūta mieloleikoze.**

Zem 1. tabulas Nevēlamās blakusparādības ar bendamustīna hidrohlorīdu ārstētajiem pacientiem jāgroza šāds atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts:

(jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts ~~pārsvītrots~~).

Atsevišķu blakusparādību apraksts

~~Pacientiem, kuri lietoja bendamustīnu kombinācijā ar allopurinolu vai kombinācijā ar allopurinolu un rituksimabu, ziņots par nelielu skaitu Stīvensa-Džonsona sindroma un toksiskās epidermas nekrolīzes gadījumu.~~

CD4/CD8 attiecība var samazināties. Tika novērota limfocītu skaita samazināšanās. Pacientiem ar imūnsupresiju var būt paaugstināts infekciju (piem., *herpes zoster* **CMV, PJP**) risks.

Ir saņemti atsevišķi ziņojumi par nekrozi pēc nejaušas ekstravazālas ievadīšanas, kā arī ~~toksiskas epidermas nekrolīzes~~, audzēja sabrukšanas sindroma un anafilakses gadījumiem.

~~Ir ziņojumi par sekundāriem audzējiem, tai skaitā mielodisplastisko sindromu, mieloproliferatīviem traucējumiem, akūtu mieloleikozi un bronhu karcinomu. Saistība ar bendamustīna terapiju nav noteikta.~~

Mielodisplastiskā sindroma un akūtas mieloleikozes risks ir paaugstināts pacientiem, kuri ārstēti ar alkilējošiem līdzekļiem (tajā skaitā ar bendamustīnu). Sekundārie ļaundabīgie audzēji var attīstīties vairākus gadus pēc ķīmijterapijas pārtraukšanas.

Lietošanas instrukcija

Brīdinājums jāpārskata šādi:

2. KAS JUMS JĀZINA PIRMS[PRODUCT NAME] LIETOŠANAS

Īpaša piesardzība, lietojot [product name], nepieciešama šādos gadījumos:

- gadījumā, ja ārstēšanas ar[product name] laikā sākas reakcijas uz Jūsu ādas. Šīs reakcijas var kļūt smagākas;
- **gadījumā, ja ir sāpīgi sarkani vai purpursārti izsitumi, kas izplatās, un sāk parādīties čūlas un/vai citi bojājumi uz glotādām (piemēram, mutē un uz lūpām), jo īpaši, ja Jums pirms tam ir bijusi jutība pret gaismu, elpošanas sistēmas infekcijas (piemēram, bronhīts) un/vai drudzis;**
- gadījumā, ja Jums ir sirds slimība (piem., sirdslēkme, sāpes krūtīs, smagi sirds ritma traucējumi);
- ja Jums ir sāpes sānos, asinis urīnā, vai arī ir samazinājies urīna daudzums. Ja Jūsu slimība ir ļoti smaga, Jūsu organisms, iespējams, nespēs atbrīvoties no visiem mirušo vēža šūnu atkritumu produktiem. To sauc par audzēja sabrukšanas sindromu, un tas var izraisīt nieru mazspēju un sirds darbības traucējumus 48 stundu laikā pēc [product name] pirmās devas. Jūsu ārsts ~~zinās kā rīkoties~~ **var nodrošināt adekvātu hidratāciju un** dos Jums citas zāles, lai palīdzētu to novērst.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Jāpievieno šādas blakusparādības ar biežumu – ļoti bieži:

- **galvassāpes.**

Jāpievieno šādas blakusparādības ar biežumu – bieži:

- **reibonis.**

Jāpievieno šādas blakusparādības ar biežumu – retāk:

- **neefektīva visu asins šūnu ražošana (mielodisplastiskais sindroms);**

- **akūta leikoze.**

Jāpievieno šādas blakusparādības ar biežumu – reti:

- **samazināta Jūsu kaulu smadzeņu darbība, kas var pasliktināt pašsajūtu vai parādīties Jūsu asins analīžu rezultātos.**

Jāpievieno šādas blakusparādības ar biežumu – nav zināmi:

- **nieru mazspēja;**
- **neritmiska un bieži ātra sirdsdarbība (priekškambaru fibrilācija);**
- **sāpīgi sarkani vai purpursārti izsitumi, kas izplatās, un sāk parādīties čūlas un/vai citi bojājumi uz glotādām (piemēram, mutē un uz lūpām), jo īpaši, ja Jums pirms tam ir bijusi jutība pret gaismu, elpošanas sistēmas infekcijas (piemēram, bronhīts) un/vai drudzis.**

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2016. g. septembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. gada 29. oktobris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 28. decembris