

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.

Pamatojoties uz pēcreģistrācijas uzraudzības datu pārskatīšanu, klīniskajiem pētījumiem un literatūru, *PRAC* uzskatīja, ka nevar izslēgt cēlonisku sakarību starp bendamustīna lietošanu un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms — DRESS*), nātrēni, kā arī pneimonītu un plaušu alveolāro asiņošanu, un tāpēc pieprasa zāļu informācijas atjaunināšanu, lai atspoguļotu šīs nevēlamās zāļu blakusparādības ar biežumu, attiecīgi, „nav zināmi”, „bieži” un „nav zināmi”. Papildus tika atjaunināts 4.4. apakšpunkts, lai atspoguļotu informāciju par *DRESS*, ar papildu norādījumiem pacientiem.

Papildus, pamatojoties uz ziņojumiem par pneimocistu infekciju, *PRAC* uzskatīja par nepieciešamu atjaunināt zāļu apraksta 4.4. apakšpunktu, lai tiktu apsvērta antimikrobiāla pneimocistu profilakse (piemēram, ar trimetoprimu-sulfometoksazolu) pacientiem ar zemu CD4 T-šūnu skaitu.

Atbilstoši tika atjaunināta lietošanas instrukcija.

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 attiecīgajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

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

Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā būtu jāmaina šādi:

Infekcijas

Lietojot bendamustīna hidrohlorīdu ir radušās nopietnas un letālas infekcijas, ieskaitot bakteriālas infekcijas (sepsē, pneimonijā) un oportūnistiskas infekcijas, piemēram, *Pneumocystis jirovecii* pneimonija (PJP), *varicella zoster* vīruss (VZV) un citomegalovīruss (CMV). Ārstēšana ar bendamustīna hidrohlorīdu var izraisīt ilgstošu limfocitopēniju ($< 600/\mu\text{l}$) un zemu CD4 pozitīvu T-šūnu (T-helperu šūnu) skaitu ($< 200/\mu\text{l}$) uz vismaz 7-9 mēnešiem pēc ārstēšanas pabeigšanas. Limfocitopēnija un CD4 pozitīvu T-šūnu trūkums ir vairāk izteikts, ja bendamustīns tiek kombinēts ar rituksimabu. Pacienti ar limfocitopēniju un zemu CD4 pozitīvu T-šūnu skaitu pēc ārstēšanas ar bendamustīna hidrohlorīdu ir uzņēmīgāki pret (oportunistiskām) infekcijām. **Zema CD4 pozitīvu T-šūnu skaita ($< 200/\mu\text{l}$) gadījumā jāapsver *Pneumocystis jirovecii* pneimonijas (PJP) profilakse.** Tāpēc **Visiem** pacientiem ir jāuzrauga respiratorās pazīmes un simptomi visā ārstēšanas laikā. Pacienti jāieteic nekavējoties ziņot par jaunām infekcijas pazīmēm, ieskaitot drudzi vai respiratoriem simptomiem. Jāapsver bendamustīna hidrohlorīda lietošanas pārtraukšana, ja novērojamas (oportunistisku) infekciju pazīmes.

Ādas reakcijas

Ziņots par vairākām ādas reakcijām. Šie notikumi ietvēra izsitumus, toksiskas ādas reakcijas **smagas ādas reakcijas** un bullozu eksantēmu. Lietojot bendamustīna hidrohlorīdu, novēroti Stīvensa-Džonsona sindroma (SJS), un toksiskas epidermas nekrolīzes (TEN) **un zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms — DRESS) gadījumi,** daži ar letālu iznākumu. **Zāļu izrakstītājiem pacienti jāinformē par šo reakciju pazīmēm un simptomiem, jāieteic nekavējoties vērsties pēc medicīniskās palīdzības, ja šie simptomi parādās.** Dažus gadījumus novēroja, kad bendamustīna hidrohlorīdu lietoja kombinācijā ar citiem pretvēža līdzekļiem, tāpēc precīza saistība nav skaidra. (...)

- 4.8. apakšpunkts

Turpmākās nevēlamās blakusparādības jāpievieno orgānu sistēmas klasei (OSK) Ādas un zemādas audu bojājumi, ar biežumu „nav zināms”:

- **Zāļu reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)**

Turpmākās nevēlamās blakusparādības jāpievieno orgānu sistēmas klasei (OSK) Ādas un zemādas audu bojājumi, ar biežumu „bieži”:

- **Nātrene**

Turpmākās nevēlamās blakusparādības jāpievieno orgānu sistēmas klasei (OSK) Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības, ar biežumu „nav zināmi”:

- **Pneimonīts**
- **plaušu alveolārā asiņošana**

Lietošanas instrukcija

- 4. punkts. Iespējamās blakusparādības

Biežums „bieži”:

- niezoši izsitumi (nātrene)

Biežums „nav zināmi”:

- pneimonīts
- plaušu asiņošana

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja novērojat kādu no turpmākajām blakusparādībām (biežums „nav zināmi”):

Nopietni ādas izsitumi, ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisko epidermas nekrolīzi. Tie var parādīties kā sarkanas, mērķim līdzīgas makulas vai apaļi plankumi ar centrālu pūslīti uz rumpja, ādas lobišanos, čūlām mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīm, taču pirms tiem var būt novērojams drudzis un gripai līdzīgi simptomi.

Plaši izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra, palielināti limfmezgli un citu ķermeņa orgānu iesaistīšana (zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem, kas pazīstama arī kā DRESS vai zāļu hipersensitivitātes sindroms).

Zināts par nelielu skaitu smagu ādas reakciju (Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisko epidermālo nekrolīzi). Šo reakciju saistība ar Levact nav skaidra.

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2017. gada septembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2017. gada 28. oktobris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2017. gada 27. decembris