

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 pieejamajiem datiem par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML) pacientiem, kuri lieto bendamustīnu kombinācijā ar citām vielām, tai skaitā, dažos gadījumos, ciešu īslaicīgu saistību un, ņemot vērā ticamu darbības mehānismu, PRAC uzskata, ka cēloniska saistība starp bendamustīna lietošanu un PML ir vismaz pamatoti iespējama. PRAC secināja, ka attiecīgi jāatjauno bendamustīnu saturošu zāļu informācija.

Pamatojoties uz īslaicīgu saistību, ticamu darbības mehānismu un PML smaguma pakāpi, PRAC secināja, ka zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā jāiekļauj brīdinājums. Attiecīgi jāatjauno bendamustīna hidrohlorīdu saturošu zāļu informācija.

Ņemot vērā pieejamos datus par nemelanomas ādas vēzi pacientiem, kuri ārstēti ar bendamustīnu saturošu shēmu divos klīniskajos pētījumos, tai skaitā, dažos gadījumos, ciešu īslaicīgu saistību un ticamu darbības mehānismu, PRAC uzskata, ka cēloniska saistība starp bendamustīna hidrohlorīda lietošanu un nemelanomas āda vēzi ir vismaz pamatoti iespējama. PRAC secināja, ka attiecīgi jāatjauno bendamustīna hidrohlorīdu saturošu zāļu informācija.

Jātjaunina zāļu apraksta 4.4. apakšpunkts, pievienojot brīdinājumu par PML un nemelanomas ādas vēzi. Atbilstoši jāatjaunina arī 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 bendamustīna hidrohlorīdu saturošas zāles 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

Ieteicams veikt šādas izmaiņas aktīvās vielas bendamustīna hidrohlorīdu saturošu zāļu informācijā (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**):

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Brīdinājumi ir jāatjaunina šādi:

Infekcijas

Lietojot bendamustīna hidrohlorīdu ir radušās nopietnas un letālas infekcijas, **tai skaitā** bakteriālas infekcijas (sepsē, pneimonijā) un oportūnistiskas infekcijas, piemēram, *Pneumocystis jirovecii* pneimonija (PJP), *varicella zoster* vīrusa (VZV) un citomegalovīrusa (CMV) infekcijas. **Pēc bendamustīna lietošanas, galvenokārt kombinācijā ar rituksimabu vai obinutuzumabu, ir ziņots par progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) gadījumiem, tai skaitā ar letālu iznākumu.** Ārstēšana ar bendamustīna hidrohlorīdu var izraisīt ilgstošu limfocitopēniju (< 600/μl) un mazu CD4 pozitīvu T šūnu (T helper šūnu) skaitu (< 200/μl) vismaz 7-9 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas. Limfocitopēnija un CD4 pozitīvu T šūnu **izsīkums ir vairāk** izteikts, ja **bendamustīnu kombinē** ar rituksimabu. Pacienti ar limfocitopēniju un mazu CD4 pozitīvu T šūnu skaitu pēc ārstēšanas ar bendamustīna hidrohlorīdu ir uzņēmīgāki pret (oportūnistiskām) infekcijām. **Maza CD4 pozitīvu T šūnu skaita (< 200/μl) gadījumā jāapsver *Pneumocystis jirovecii* pneimonijas (PJP) profilakse.** Visiem pacientiem ir **jākontrolē** respiratorās pazīmes un simptomi visā ārstēšanas laikā. Pacienti jāiesaka nekavējoties ziņot par jaunām infekcijas pazīmēm, tai skaitā drudzi vai respiratoriem simptomiem. **Ja ir infekciju (oportūnistisku) pazīmes, ir jāapsver** bendamustīna hidrohlorīda lietošanas pārtraukšana.

Diferenciāldiagnostikā ir jāapsver PML pacientiem ar jaunām vai progresējošām neiroloģiskām, kognitīvām vai uzvedības pazīmēm vai simptomiem. Ja ir aizdomas par PML, jānozīmē atbilstoši diagnostiski izmeklējumi un šo zāļu lietošana ir jāpārtrauc, līdz tiek izslēgta PML.

Brīdinājumi ir jāpapildina šādi:

Nemelanomas ādas vēzis

Klīniskajos pētījumos novēroja paaugstinātu nemelanomas ādas vēža (bazālo šūnu karcinomas un plakanšūnu karcinomas) risku pacientiem, kuri lietoja bendamustīnu saturošu terapiju. Visiem pacientiem ieteicama periodiska ādas pārbaude, īpaši pacientiem ar ādas vēža riska faktoriem.

Lietošanas instrukcija

2. Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja jebkurā brīdī šo zāļu lietošanas laikā vai pēc tās novērojat vai kāds cits novēro, ka Jums ir atmiņas zudums, domāšanas traucējumi, grūtības pārvietoties vai redzes zudums – šie simptomi var liecināt par ļoti retu, bet nopietnu un, iespējams, letālu galvas smadzeņu infekciju (progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju jeb PML).

Ja pamanāt jebkādas aizdomīgas ādas izmaiņas, sazinieties ar ārstu, jo, lietojot šīs zāles, var būt paaugstināts noteiktu ādas vēžu veidu (nemelanomas āda vēža) risks.

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2020. gada septembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2020. gada 1. novembris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu):	2020. gada 31. decembris