

Aneks I

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na
dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących chlorowodoru bendamustyny, wnioski naukowe są następujące:

Komitet PRAC przeanalizował dostępne informacje dotyczące bezpieczeństwa, uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu, a także dokonał przeglądu opublikowanego piśmiennictwa oraz danych z badań klinicznych. Na podstawie liczby przypadków zgłaszanych na przestrzeni czasu, związku czasowego obserwowanego w większości przypadków, znanego mechanizmu działania bendamustyny oraz braku wiarygodnej alternatywnej etiologii w niektórych poddanych analizie przypadkach, komitet PRAC stwierdził, że może występować związek przyczynowy między wymienionymi poniżej działaniami niepożądanymi a stosowaniem produktu leczniczego zawierającego chlorowodorek bendamustyny: zakażenia oportunistyczne (w tym wirusem półpaśca, wirusem cytomegalii, wirusem zapalenia wątroby typu B); zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*; pancytopenia; niewydolność szpiku kostnego; ból głowy; zawroty głowy; migotanie przedsionków; zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka; niewydolność nerek; zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka szpikowa.

Na podstawie wyników dokonanego przeglądu komitet PRAC uznał także konieczność wprowadzenia w punkcie 4.4 ChPL zmian w ostrzeżeniach, dotyczących zespołu rozpadu guza, zakażeń oportunistycznych oraz reakcji skórnych. Ponadto w punkcie 4.4 należy zawrzeć ostrzeżenie dotyczące ryzyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Dlatego też, biorąc pod uwagę dane przedstawione w przeanalizowanych raportach PSUR, komitet PRAC uznał za uzasadnione wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających chlorowodorek bendamustyny.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących chlorowodoru bendamustyny grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) tę substancję czynną pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające chlorowodorek bendamustyny są obecnie dopuszczane do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które **zostaną** wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~).

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL)

- Punkt 4.4

Ostrzeżenie należy zmienić w następujący sposób:

Zakażenia

~~Odnotowano występowanie zakażeń, w tym zapalenia płuc i posocznicy. U pacjentów przyjmujących chlorowodorek bendamustyny występowały ciężkie i kończące się zgonem zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (PJP), zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) oraz zakażenie wirusem cytomegalii (CMV).~~ W rzadkich przypadkach zakażenie wynikało z hospitalizacji, prowadziło do wstrząsu septycznego i śmierci. Pacjenci z neutropenią i (lub) limfopenią leczeni chlorowodorkiem bendamustyny są bardziej podatni na zakażenia. Pacjenci z mielosupresji wywołaną leczeniem bendamustyną powinni zostać uprzedzeni o konieczności skontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, włączając gorączkę lub objawy ze strony układu oddechowego. **W trakcie leczenia bendamustyną należy obserwować, czy u pacjenta nie występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy ze strony układu oddechowego. Należy pouczyć pacjenta o konieczności niezwłocznego zgłaszania nowych objawów zakażenia, w tym gorączki lub objawów ze strony układu oddechowego.**

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW typu B)

Po wdrożeniu leczenia chlorowodorkiem bendamustyny u pacjentów, będących nosicielami wirusa przewlekłego zapalenia wątroby typu B, następowała reaktywacja tego zakażenia, co w niektórych przypadkach powodowało ostrą niewydolność wątroby lub zgon. Przed rozpoczęciem leczenia chlorowodorkiem bendamustyny należy zbadać, czy u pacjenta nie występuje zakażenie HBV. Jeśli przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia bendamustyną wykryto u pacjenta zakażenie HBV (w tym czynną postać choroby), należy skonsultować się z hepatologiem i specjalistą w leczeniu zakażenia WZW typu B. Nosiciele HBV, u których konieczne jest leczenie chlorowodorkiem bendamustyny, należy przez cały okres leczenia oraz kilka miesięcy po jego zakończeniu uważnie obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów czynnego zakażenia WZW typu B (patrz punkt 4.8).

Ostrzeżenie należy zmienić w następujący sposób:

Reakcje skórne

Notowano wystąpienie reakcji skórnych, takich jak wysypka, toksyczne reakcje skórne oraz wysypki pęcherzowe. **U pacjentów przyjmujących chlorowodorek bendamustyny notowano przypadki wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome) oraz toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis), niekiedy zakończone zgonem.** Niektóre z tych reakcji wystąpiły u pacjentów, u których chlorowodorek bendamustyny podawano w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, i dlatego dokładny związek nie został określony. Jeśli odczyny skórne wystąpią, mogą postępować, a ich ciężkość może się nasilać w trakcie dalszego leczenia. Jeśli odczyny skórne będą się nasilać, podawanie

bendamustyny należy przerwać lub zakończyć. Jeśli występujące ciężkie reakcje skórne mają prawdopodobny związek z podawaniem chlorowodorku bendamustyny, leczenie należy przerwać.

Ostrzeżenie należy zmienić w następujący sposób:

Zespół rozpadu guza

U pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych notowano przypadki zespołu rozpadu guza (**TLS, ang. tumour lysis syndrome**) związane ze stosowaniem bendamustyny. Objawy rozwijają się zwykle w ciągu 48 godzin od podania pierwszej dawki bendamustyny i bez odpowiedniego postępowania terapeutycznego mogą prowadzić do ostrej niewydolności nerek i śmierci pacjenta. Środki zapobiegawcze obejmują, **takie jak** odpowiednie nawodnienie oraz wnikliwe monitorowanie parametrów biochemicznych krwi, szczególnie stężenia potasu i kwasu moczowego; **przed rozpoczęciem leczenia można także rozważyć podanie leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego (allopurynol i razbirykaza)**. Zastosowanie allopurynolu w ciągu pierwszych 1–2 tygodni leczenia produktem [product name], nie jest to jednak standard postępowania. Podczas jednoczesnego stosowania bendamustyny i allopurynolu odnotowano kilka przypadków zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka.

- Punkt 4.8

Należy wprowadzić następujące zmiany:

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące działań niepożądanych ~~uzyskanych w badaniach klinicznych z zastosowaniem~~ **związanych z chlorowodorku chlorowodorkiem** bendamustyny.

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze* klasyfikacji układów i narządów, z uwzględnieniem częstości występowania:

Bardzo często: **zakażenia oportunistyczne (w tym wirusem półpaśca, wirusem cytomegalii, wirusem zapalenia wątroby typu B)**

Niezbyt często: **zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci***

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii *Zaburzenia krwi i układu chłonnego* klasyfikacji układów i narządów, z uwzględnieniem częstości występowania:

Niezbyt często: **pancytopenia**

Rzadko: **niewydolność szpiku kostnego**

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii *Zaburzenia układu nerwowego* klasyfikacji układów i narządów, z uwzględnieniem częstości występowania:

Bardzo często: **ból głowy**

Często: **zawroty głowy**

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii *Zaburzenia serca* klasyfikacji układów i narządów, z uwzględnieniem częstości występowania:

Częstość nieznana: **migotanie przedsionków**

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* klasyfikacji układów i narządów, z uwzględnieniem częstości występowania:

Częstość nieznana: **zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka**

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii *Zaburzenia nerek i dróg moczowych* klasyfikacji układów i narządów, z uwzględnieniem częstości występowania:

Częstość nieznana: **niewydolność nerek**

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii *Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)* klasyfikacji układów i narządów, z uwzględnieniem częstości występowania:

Niezbyt często: **zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka szpikowa**

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii *Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)* klasyfikacji układów i narządów, z uwzględnieniem częstości występowania:

Niezbyt często: zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka szpikowa

Należy zmienić poniższy opis wybranych działań niepożądanych, znajdujący się poniżej Tabeli 1. Działania niepożądane u pacjentów leczonych chlorowodorkiem bendamustyny:

(nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~).

Opis wybranych reakcji niepożądanych

~~Odnotowano niewielką liczbę przypadków zespołu Stevens-Johnsona oraz martwicy rozplywnej naskórka u chorych, którzy otrzymywali bendamustynę w skojarzeniu z allopurynolem lub w skojarzeniu z allopurynolem i rytuksymabem.~~

Stosunek CD4/CD8 może się zmniejszyć. Obserwowano zmniejszenie liczby limfocytów. U pacjentów z immunosupresją może się zwiększyć ryzyko zakażenia (np. **zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca, zakażenia wirusem cytomegalii, zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jiroveci***).

Odnotowano pojedyncze przypadki martwicy ~~martwicy rozplywnej naskórka~~, zespołu rozpadu guza oraz anafilaksji po przypadkowym podaniu pozanaczyniowym.

~~Istnieją doniesienia o rozwoju wtórnych nowotworów, m.in. zespołu mielodysplastycznego, chorób mieloproliferacyjnych, ostrej białaczki szpikowej oraz raka odoskrzelowego. Ich związek z leczeniem produktem [product name] nie został ustalony.~~

U pacjentów, u których stosuje się leki alkilujące (w tym bendamustynę) obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej. Do rozwoju wtórnego nowotworu może dojść nawet kilka lat po zakończeniu chemioterapii.

Ulotka dla pacjenta

Ostrzeżenia należy zmienić w następujący sposób:

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU [PRODUCT NAME]

Ostrzeżenia i środki ostrożności

...

- jeśli wystąpią zmiany skórne podczas stosowania leku [product name]; zmiany te mogą się nasilać;
- **jeśli wystąpi bolesna, czerwona lub fioletowa, rozprzestrzeniająca się wysypka z pęcherzami i (lub) innymi zmianami w obrębie błony śluzowej (np. w ustach i na wargach), zwłaszcza jeśli wcześniej u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość na światło, zakażenie układu oddechowego (np. zapalenie oskrzeli) i (lub) gorączkę;**
- jeśli u pacjenta występuje choroba serca (np. zawał serca, ból w klatce piersiowej, ciężkie zaburzenia rytmu serca);
- jeśli u pacjenta występują dolegliwości bólowe, krew w moczu lub zmniejszone wydalanie moczu; u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby organizm może nie być w stanie usuwać wszystkich zbędnych produktów pochodzących z obumierającej tkanki nowotworowej; zjawisko to nazywa się zespołem rozpadu guza i może prowadzić do niewydolności nerek i problemów z pracą serca w ciągu 48 godzin po podaniu pierwszej dawki leku [product name]; lekarz będzie na to przygotowany i **powinien upewniać się, że pacjent jest odpowiednio nawodniony** i może podać inne leki zapobiegające temu zjawisku.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Następujące działania niepożądane należy dodać z częstością „bardzo często”:

- **Ból głowy**

Następujące działania niepożądane należy dodać z częstością „często”:

- **Zawroty głowy**

Następujące działania niepożądane należy dodać z częstością „niezbyt często”:

- **Nieskuteczne wytwarzanie wszystkich rodzajów komórek krwi (zespół mielodysplastyczny)**
- **Ostra białaczka**

Następujące działania niepożądane należy dodać z częstością „rzadko”:

- **Oslabienie czynności szpiku kostnego, mogące powodować pogorszenie samopoczucia lub widoczne w wynikach badania krwi**

Następujące działania niepożądane należy dodać z częstością „częstość nieznana”:

- **Niewydolność nerek**
- **Nieregularne lub przyspieszone bicie serca (migotanie przedsionków)**
- **Bolesna czerwona lub fioletowa rozprzestrzeniająca się wysypka z pęcherzami i (lub) inne zmiany w obrębie błony śluzowej (np. w ustach i na wargach), zwłaszcza jeśli uprzednio u pacjenta stwierdzono wrażliwość na światło, zakażenie układu oddechowego (np. zapalenie oskrzeli) i (lub) gorączkę.**

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie postanowienia przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh we wrześniu 2016 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	29 października 2016 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	28 grudnia 2016 r.