

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru clorhidrat de bendamustină, concluziile științifice sunt următoarele:

PRAC a revizuit datele privind siguranța disponibile după punerea pe piață, literatura de specialitate publicată și datele din studiile clinice. PRAC a concluzionat că poate fi stabilită o asociere de cauzalitate pentru reacțiile adverse (ADR) enumerate mai jos, pe baza numărului de cazuri raportate de-a lungul timpului, a asocierii temporale în majoritatea cazurilor, a modului de acțiune cunoscut al bendamustinei și în absența unor etiologii alternative plauzibile în unele dintre cazurile analizate: infecții oportuniste (inclusiv Herpes zoster, citomegalovirus, hepatita B); pneumonia cu Pneumocystis jirovecii; pancitopenie; insuficiența măduvei osoase; cefalee; amețeală; fibrilație atrială; sindromul Stevens - Johnson, necroliză toxică epidermică (NTE); insuficiență renală; sindromul mielodisplazic, leucemie mieloidă acută.

Pe baza acestei analize, PRAC a concluzionat de asemenea, că este necesar să se revizuiască atenționările incluse la punctul 4.4 din RCP privind sindromul de liză tumorală, infecțiile oportuniste și reacțiile cutanate. În plus, a fost inclusă o atenționare la punctul 4.4 cu privire la riscul de reactivare a hepatitei B.

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS-ul revizuit, PRAC a considerat întemeiate modificările aduse informațiilor despre medicamentul ce conține clorhidrat de bendamustină.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru clorhidratul de bendamustină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține clorhidrat de bendamustină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată autorizația de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin clorhidrat de bendamustină sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul autorizat la nivel național

Modificările ce vor fi incluse în secțiunile relevante ale Informațiilor referitoare la produs (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.4

O atenționare trebuie revizuită astfel:

Infecții

Au fost raportate infecții, inclusiv pneumonie și sepsis. **În contextul administrării clorhidratului de bendamustină au apărut infecții grave și letale, inclusiv infecții oportuniste, precum pneumonia cu Pneumocystis jirovecii (PJP), virusul varicelo-zosterian (VVZ) și citomegalovirusul (CMV).** În cazuri rare, infecția a fost asociată cu spitalizare, șoc septic și deces. Pacienții cu neutropenie și/sau limfopenie apărute în urma tratamentului cu clorhidrat de bendamustină sunt mai predispuși la infecții. Pacienții cu mielosupresie în urma tratamentului cu clorhidrat de bendamustină trebuie sfătuiți să se adreseze unui medic în cazul în care prezintă simptome sau semne de infecție, inclusiv febră sau simptome respiratorii. **Pe întreaga durată a tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome respiratorii. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze cu promptitudine noile semne de infecție, inclusiv febră sau simptome respiratorii.**

Trebuie adăugată o atenționare după cum urmează:

Reactivarea hepatitei B

Reactivarea hepatitei B la pacienții purtători cronici ai acestui virus a avut loc după ce acești pacienți au primit tratament cu clorhidrat de bendamustină. Unele cazuri au condus la insuficiență hepatică acută sau au avut un efect letal. Pacienții trebuie testați pentru infecția cu VHB înainte de inițierea tratamentului cu clorhidrat de bendamustină. Trebuie consultați specialiști în boli hepatice și în tratamentul hepatitei B înainte de inițierea tratamentului la pacienți cu rezultate pozitive la testele pentru depistarea hepatitei B (inclusiv cei cu boală activă) și la pacienții care au un rezultat pozitiv la testul pentru depistarea infecției cu VHB în timpul tratamentului. Pacienții purtători de VHB care necesită tratament cu clorhidrat de bendamustină trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB pe toată durata tratamentului și timp de mai multe luni după terminarea tratamentului (vezi pct 4.8).

O atenționare trebuie revizuită astfel:

Reacții cutanate

Au fost raportate o serie de reacții cutanate. Aceste evenimente au inclus erupții cutanate, reacții toxice cutanate și exantem bulos. **În contextul utilizării clorhidratului de bendamustină au fost**

raportate cazuri de sindrom Stevens - Johnson (SSJ) si necroliză toxică epidermică (NTE), unele dintre acestea fiind letale. Unele cazuri au apărut în cazul în care clorhidratul de bendamustină a fost administrat în asociere cu alte antineoplazice, astfel încât relația exactă este incertă. În cazurile în care apar reacții cutanate, acestea pot fi progresive și pot crește ca severitate pe măsură ce tratamentul este continuat. Dacă reacțiile cutanate sunt progresive, tratamentul cu [product name] trebuie oprit sau întrerupt. În cazul reacțiilor cutanate severe unde se suspectează o legătură cu clorhidratul de bendamustină, tratamentul trebuie întrerupt.

O atenționare trebuie revizuită astfel:

Sindromul de liză tumorală

Sindromul de liză tumorală (SLT) asociat tratamentului cu [product name] a fost raportat la pacienți în studiile clinice. Debutul tinde să fie în termen de 48 de ore de la administrarea primei doze de [product name] și, fără intervenție, poate conduce la insuficiență renală acută și deces. Măsurile preventive includ **precum hidratarea** statusul volemic, monitorizarea atentă a valorilor sanguine, în special a concentrațiilor de potasiu și acid uric, **precum și utilizarea medicamentelor hipouricemice (alopurinol și rasburicaza) trebuie luate în considerare înainte de administrarea terapiei.** ~~Utilizarea de alopurinol pe parcursul primei până la cea de a doua săptămâni de terapie cu [product name] poate fi luată în considerare, dar nu reprezintă neapărat asocierea standard. Cu toate acestea,~~ ~~a~~ Au existat câteva cazuri de sindrom Stevens-Johnson și necroliză toxică epidermică raportate în contextul administrării concomitente de bendamustină și alopurinol.

- Punctul 4.8

Următoarea exprimare trebuie revizuită:

Tabelul de mai jos reflectă datele obținute cu clorhidrat de bendamustină ~~în studiile clinice~~

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate sub clasificarea ASO infecții și infestări cu o frecvență: foarte frecvente: **infecții oportuniste (inclusiv Herpes zoster, citomegalovirusul, hepatita B)** mai puțin frecvente: **pneumonie cu Pneumocystis jirovecii**

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate sub clasificarea ASO Tulburări hematologice și limfatice cu o frecvență:

mai puțin frecvente: **Pancitopenie**

rare: **deprimarea măduvei osoase**

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate sub clasificarea ASO Tulburări ale sistemului nervos cu o frecvență:

Foarte frecvente: **Cefalee**

Frecvente: **ameteli**

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată sub clasificarea ASO Tulburări cardiace cu o frecvență:

Necunoscută: **fibrilație atrială**

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate sub clasificarea ASO Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat cu o frecvență

Necunoscută: **sindrom Stevens - Johnson, necroliză toxică epidermică (NTE)**

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată sub clasificarea ASO Tulburări renale și ale căilor urinare, cu o frecvență

Necunoscută: **insuficiență renală**

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate sub clasificarea ASO Tumori benigne, maligne cu o frecvență

mai puțin frecvente: **sindrom mielodisplazic, leucemie mieloidă acută**

Următoarea descriere a unor reacții adverse selectate trebuie modificată sub Tab.1 Reacțiile adverse la pacienți tratați cu clorhidrat de bendamustină:

(Textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

Descrierea anumitor reacții adverse

~~La pacienții care utilizează bendamustină în asociere cu alopurinol sau în asociere cu alopurin și rituximab a fost raportat un număr mic de cazuri de sindrom Stevens-Johnson și necroliză toxică epidermică.~~

Raportul CD4/CD8 poate scădea. S-a observat o reducere a numărului de limfocite. La pacienții cu imunosupresie, riscul de infecție (de exemplu cu herpes zoster, **CMV, PJP**) poate fi crescut.

Au fost raportate cazuri izolate de necroză după administrare extra-vasculară accidentală și de ~~necroliză toxică epidermică~~, sindrom de liză tumorală și anafilaxie.

~~Există raportări privind dezvoltarea unor tumori secundare, inclusiv sindrom mielodisplazic, tulburări mieloproliferative, leucemie mieloidă acută și carcinom bronșic. Nu a fost stabilită asocierea cu terapia cu clorhidrat de bendamustină.~~

Riscul de sindrom mielodisplazic și de leucemii mieloide acute este crescut la pacienții cărora li s au administrat agenți alchilanti (inclusiv bendamustină). Afecțiunea malignă secundară se poate dezvolta după mai mulți ani de la întreruperea chimioterapiei.

Prospect

O atenționare trebuie revizuită astfel:

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI [PRODUCT NAME]

Aveți grijă deosebită cu [product name]

...

- în caz de reacții pe piele în timpul tratamentului cu [product name]. Reacțiile pot crește ca severitate.
- în cazul unei **erupții dureroase pe piele, de culoare roșie sau violacee care se răspândește și în cazul apariției de vezicule și/sau a altor leziuni pe membrana mucoasă (de exemplu, gură și buze), în special dacă înainte ați avut sensibilitate la lumină, infecții ale sistemului respirator (de exemplu, bronșită) și/sau febră.**
- în prezența unor afecțiuni ale inimii (de exemplu, atac de cord, dureri în piept, bătaii ale inimii sever perturbate).
- în cazul în care observați orice durere într-o parte, sânge în urină sau cantitate redusă de urină. Atunci când boala este foarte severă, este posibil ca corpul să nu poată elimina toate deșeurile rezultate din celulele canceroase moarte. Acesta se numește sindromul de liză tumorală și poate provoca insuficiență renală și probleme cardiace în termen de 48 de ore de la administrarea primei doze de [product name]. Medicul dumneavoastră ~~va fi conștient de acest lucru și se va asigura că mențineți o hidratare adecvată~~ și vă poate da alte medicamente pentru a preveni această afecțiune.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate ca fiind foarte frecvente:

- **dureri de cap**

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate ca fiind frecvente:

- **ameteli**

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate ca fiind mai puțin frecvente:

- **producție ineficientă a tuturor celulelor sanguine (sindrom mielodisplazic)**
- **leucemie acută**

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate ca fiind rare:

- **reducerea funcției măduvei osoase, care vă poate face să nu vă simțiți bine sau se poate observa la analizele de sânge**

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate cu o frecvență necunoscută:

- **insuficiență renală**
- **bătăi ale inimii neregulate și deseori crescute (fibrilație atrială)**
- **erupție dureroasă pe piele, de culoare roșie sau violacee care se răspândește și vezicule și/sau alte leziuni care încep să apară pe membrana mucoasă (de exemplu, gură și buze), în special dacă înainte ați avut sensibilitate la lumină, infecții ale sistemului respirator (de exemplu, bronșită) și/sau febră.**

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh septembrie 2016
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	29 octombrie 2016
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	28 decembrie 2016