

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za bendamustinijev klorid so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

odbor PRAC je pregledal razpoložljive podatke o varnosti iz obdobja trženja, objavljeno literaturo in podatke iz kliničnih preskušanj. Odbor PRAC je zaključil, da je mogoče na podlagi števila primerov po času, časovne povezave v večini primerov, znanega načina delovanja bendamustina in odsotnosti drugih verjetnih etiologij v nekaterih pregledanih primerih ugotoviti vzročno povezavo s spodaj naštetimi neželenimi učinki: oportunistična okužba (vključno s herpesom zostrom, citomegalovirusom, hepatitisom B); pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*; pancitopenija; odpoved kostnega mozga; glavobol; omotica; atrijska fibrilacija, Stevens–Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN); ledvična odpoved; mielodisplastični sindrom, akutna mieloidna levkemija.

Na podlagi tega pregleda je odbor PRAC zaključil tudi, da je treba popraviti obstoječa opozorila v poglavju 4.4. povzetka glavnih značilnosti zdravila v zvezi s sindromom tumorske lize, oportunističnimi okužbami in kožnimi reakcijami. Poleg tega je bilo v poglavje 4.4 vključeno opozorilo o tveganju reaktivacije hepatitisa B.

Odbor PRAC je zato na podlagi podatkov iz pregledanih poročil PSUR menil, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo bendamustinijev klorid.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za bendamustinijev klorid skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) bendamustinijev klorid, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo bendamustinijev klorid, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Opozorilo je treba popraviti tako:

Okužbe

~~Poročali so o okužbi, ki vključuje pljučnico in sepso. Pri uporabi bendamustinijevega klorida so se pojavile hude in smrtno nevarne okužbe, vključno z oportunističnimi okužbami, kot so pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (PJP), virus varicella zoster (VVZ) in citomegalovirus (CMV). V redkih primerih je bila okužba povezana s hospitalizacijo, septičnim šokom in smrtjo. Bolniki z nevtropenijo in/ali limfopenijo so po zdravljenju z bendamustinijevim kloridom dovzetnejši za okužbe. Bolnikom z mielosupresijo moramo po zdravljenju z bendamustinijevim kloridom svetovati, naj se obrnejo na zdravnika, če imajo simptome ali znake okužbe, vključno s povišano telesno temperaturo ali respiratornimi simptomi. Pri bolnikih je treba ves čas zdravljenja spremljati respiratorne znake in simptome. Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poročajo o morebitnih novih znakih okužbe, vključno s povišano telesno temperaturo ali respiratornimi simptomi.~~

Treba je dodati naslednje opozorilo:

Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacija hepatitisa B pri bolnikih, ki so kronični prenašalci tega virusa, se je pojavila, potem ko so ti bolniki prejeli bendamustinijev klorid. V nekaterih primerih je prišlo do akutne odpovedi jeter ali smrtnega izida. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z bendamustinijevim kloridom testirati glede okužbe s HBV. Bolniki s pozitivnim testom na hepatitis B (vključno z bolniki z aktivno boleznijo) in bolniki, pri katerih je test za okužbo s HBV pozitiven med zdravljenjem, se morajo pred začetkom zdravljenja posvetovati s strokovnjaki za bolezni jeter in zdravljenje hepatitisa B. Pri prenašalcih HBV, ki potrebujejo zdravljenje z bendamustinijevim kloridom, je treba skrbno spremljati znake in simptome aktivne okužbe s HBV med zdravljenjem in nekaj mesecev po zaključku zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Opozorilo je treba popraviti tako:

Kožne reakcije

Poročali so o številnih kožnih reakcijah, kot so izpuščaj, toksične kožne reakcije in bulozni eksantem. **Pri uporabi bendamustinijevega klorida so poročali o primerih Stevens-Johnsonovega sindroma (SJS) in toksične epidermalne nekrolize (TEN), vključno z nekaj smrtnimi primeri.** Nekaterе reakcije so se pojavile, ko se je bendamustinijev klorid dajal v kombinaciji z drugimi učinkovinami proti raku, tako da je natančna zveza negotova. Kadar se pojavijo kožne reakcije, so lahko progresivne, njihova resnost pa se z nadaljnjim zdravljenjem lahko poveča. Če so kožne reakcije progresivne, moramo zdravljenje z zdravilom [product name] prestaviti ali prekiniti. Če se pojavijo hude kožne reakcije, za katere domnevamo, da jih je povzročila uporaba bendamustinijevega klorida, moramo zdravljenje prekiniti.

Opozorilo je treba popraviti tako:

Sindrom tumorske lize

Pri bolnikih v kliničnih preskušanjih so poročali o sindromu tumorske lize (**TLS – tumor lysis syndrome**), povezanim z zdravljenjem z zdravilom [product name]. Navadno se pojavi v 48 urah po prejemu prvega odmerka zdravila [product name] brez intervencije pa lahko povzroči akutno ledvično odpoved in smrt. **Pred zdravljenjem je treba razmisliti o preventivnih ukrepih, vključuje kot so stanje zadostne prostornine krvi, hidriranost in skrbno spremljanje krvnih kemičnih parametrov, predvsem vrednosti kalija in sečne kisline, ter o uporabi učinkovin, ki znižujejo sečno kislino (alopurinola in rasburikaze).** Med prvim oz. prvima dvema tednoma zdravljenja z zdravilom [product name] lahko razmislimo uporabi alopurinola, vendar to ne velja za standard. Ob sočasnem jemanju bendamustina in alopurinola so namreč poročali o nekaj primerih Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize.

- Poglavje 4.8

Popraviti je treba spodnje besedilo:

V spodnji preglednici so predstavljeni podatki, pridobljeni v kliničnih preskušanjih z bendamustinijevim ~~omega~~ kloridom ~~oma~~.

Organskemu sistemu »Infekcijske in parazitske bolezni« je treba dodati naslednje neželene učinke s pogostnostjo:

zelo pogosti: **oportunistična okužba (vključno s herpesom zostrom, citomegalovirusom, hepatitisom B)**

občasni: **pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii***

Organskemu sistemu »Bolezni krvi in limfatičnega sistema« je treba dodati naslednje neželene učinke s pogostnostjo:

občasni: **pancitopenija**

redki: **odpoved kostnega mozga**

Organskemu sistemu »Bolezni živčevja« je treba dodati naslednje neželene učinke s pogostnostjo:

zelo pogosti: **glavobol**

pogosti: **omotica**

Organskemu sistemu »Srčne bolezni« je treba dodati naslednje neželene učinke s pogostnostjo:

neznana: atrijska fibrilacija

Organskemu sistemu »Bolezni kože in podkožja« je treba dodati naslednje neželene učinke s pogostnostjo:

neznana: **Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)**

Organskemu sistemu »Bolezni sečil« je treba dodati naslednje neželene učinke s pogostnostjo:

neznana: **ledvična odpoved**

Organskemu sistemu »Benigne in maligne neoplazme« je treba dodati naslednje neželene učinke s pogostnostjo:

občasni: **mielodisplastični sindrom, akutna mieloidna levkemija**

Pod preglednico 1 Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z bendamustinijevim kloridom, je treba popraviti spodnji opis izbranih neželenih učinkov:

(novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Opis izbranih neželenih učinkov

~~Pri bolnikih, ki so uporabljali bendamustin v kombinaciji z alopurinolom ali v kombinaciji z alopurinolom in rituksimabom, so poročali o majhnem številu primerov Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize.~~

Razmerje CD4/CD8 se lahko zmanjša. Opazili so zmanjšano število limfocitov. Pri bolnikih z imunosupresijo se lahko poveča tveganje okužbe (npr. s herpes zoster, **CMV, PJP**).

Obstajajo posamezna poročila o nekrozi po nenamerni ekstravaskularni uporabi zdravila, o ~~toksični epidermalni nekrolizi~~, sindromu tumorske lize in anafilaksi.

~~Poročali so o sekundarnih tumorjih, vključno z mielodisplastičnim sindromom, mieloproliferativnimi motnjah, akutni mieloidni levkemiji in bronhialnem karcinomu. Povezave z bendamustinijevim kloridom niso potrdili.~~

Pri bolnikih, ki se zdravijo z alkilirajočimi učinkovinami (vključno z bendamustinom), se tveganje za mielodisplastični sindrom in akutne mieloidne levkemije poveča. Sekundarna novotvorba se lahko razvije več let po koncu kemoterapije

Navodilo za uporabo

Opozorilo je treba popraviti tako:

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO [PRODUCT NAME]

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila [product name]

...

- v primeru kožnih reakcij med zdravljenjem z zdravilom [product name] Resnost reakcij se lahko stopnjuje.
- **v primeru pojava bolečega ali škrlatnega izpuščaja, ki se širi, in mehurjev in/ali drugih sprememb na sluznici (npr. v ustih in na ustnicah), zlasti, če ste v preteklosti že bili občutljivi na svetlobo ali imeli okužbe dihal (npr. bronhitis) in/ali povišano telesno temperaturo.**
- v primeru obstoječe srčne bolezni (npr. srčnega infarkta, bolečine v prsnem košu, resnih motenj srčnega ritma).
- če opazite bolečino v ledvenem predelu, kri v urinu ali zmanjšano količino urina. Če imate zelo hudo bolezen, vaše telo morda ne odstranjuje vseh odpadnih produktov iz odmirajočih rakavih celic. To imenujemo sindrom tumorske lize, ki lahko v 48 urah po prvem odmerku zdravila [product name] povzroči ledvično odpoved in težave s srcem. ~~Vaš zdravnik je s tem seznanjen in vam bo~~ **poskrbel, da boste zadostno hidrirani, ter vam bo** dal druga zdravila za preprečevanje tega učinka.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Treba je dodati naslednje neželene učinke s pogostnostjo »zelo pogosti«:

- **glavobol**

Treba je dodati naslednje neželene učinke s pogostnostjo »pogosti«:

- **omotica**

Treba je dodati naslednje neželene učinke s pogostnostjo »občasni«:

- **neučinkovita tvorba vseh vrst krvnih celic (mielodisplastični sindrom)**
- **akutna levkemija**

Treba je dodati naslednje neželene učinke s pogostnostjo »redki«:

- **zmanjšano delovanje kostnega mozga, kar lahko povzroči slabo počutje ali se pokaže na krvnih preiskavah**

Treba je dodati naslednje neželene učinke z neznano pogostnostjo:

- **ledvična odpoved**
- **neenakomeren in pogosto pospešen srčni utrip (atrijska fibrilacija)**
- **boleč rdeč ali škrlaten izpuščaj, ki se širi, in mehurji in/ali druge spremembe na sluznici (npr. v ustih in na ustnicah), zlasti, če ste v preteklosti že bili občutljivi na svetlobo ali imeli okužbe dihal (npr. bronhitis) in / ali povišano telesno temperaturo.**

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh septembra 2016
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	29. oktober 2016
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	28. december 2016