

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за
употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за бендамустинов хидрохлорид, научните заключения са, както следва:

Въз основа на прегледа на данните от постмаркетинговото наблюдение, клиничните изпитвания и литературата, PRAC счита, че не може да се изключи причинно-следствена връзка между употребата на бендамустин и появата на лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), уртикария, като и пневмонит и белодробен алвеоларен кръвоизлив, и поради това се изисква актуализация на продуктовата информация, за да се включат тези нежелани реакции в категориите съответно „с неизвестна честота“, „чести“ и „с неизвестна честота“. Освен това, точка 4.4 се актуализира, за да отрази информацията за DRESS с допълнителни инструкции за пациентите.

В допълнение, въз основа на съобщения за пневмоцистна инфекция, PRAC счита, че е необходима актуализация на точка 4.4 от КХП с препоръка да се има предвид антимикробна пневмоцистна профилактика (напр. триметоприм-сулфаметоксазол) при пациенти с нисък брой на CD4 Т-клетките.

Съответно с това се актуализирана и листовката.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за бендамустинов хидрохлорид CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) бендамустинов хидрохлорид, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи бендамустинов хидрохлорид, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешение за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е ~~задраскан~~)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Специалните предупреждения и предпазни мерки при употреба трябва да се преработят както следва:

Инфекции

Наблюдавани са сериозни и летални инфекции с бендамустинов хидрохлорид, включително бактериални (сепсис, пневмония) и опортюнистични инфекции като пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PJP), варицела зостер вирус (VZV) и цитомегаловирус (CMV). Лечението с бендамустинов хидрохлорид може да причини продължителна лимфоцитопения ($< 600/\mu\text{l}$) и нисък брой ($< 200/\mu\text{l}$) на CD4-положителните Т-клетки (Т-хелперни клетки) за поне 7–9 месеца след приключване на лечението. Лимфоцитопенията и изчерпването на CD4-положителните Т-клетки са по-изразени, когато бендамустин се комбинира с ретуксимаб. Пациентите с лимфопения и нисък брой на CD4-положителните Т-клетки са по-податливи към (опортюнистични) инфекции след лечение с бендамустинов хидрохлорид. **В случай на нисък брой на CD4-положителните Т-клетки ($< 200/\mu\text{l}$), трябва да се има предвид профилактика за пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PJP).** Следователно, **Всички** пациентите трябва да се проследяват за респираторни признаци и симптоми по време на цялото лечение. Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да съобщават за нови признаци на инфекция, включително висока температура или респираторни симптоми. Трябва да се има предвид преустановяването на бендамустинов хидрохлорид при наличие на признаци на (опортюнистични) инфекции.

Кожни реакции

Съобщават се редица кожни реакции. Тези събития включват обрив, ~~тежестки кожни реакции~~ **тежки кожни реакции** и булозен екзантем. Съобщават се случаи на синдром на Stevens–Johnson (SJS), н токсична епидермална некролиза (TEN) **и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)** при употребата на бендамустинов хидрохлорид, някои от които са с летален изход. **Пациентите трябва да бъдат предупреждавани за признаците и симптомите на тези реакции от своите лекуващи лекари, като трябва да им се каже незабавно да потърсят медицинска помощ, ако развият някои от тези симптоми.** Някои от събитията настъпват при прилагане на бендамустинов хидрохлорид в комбинация с други противоракови средства, така че не може да се посочи дали е налице категорична връзка. (...)

- Точка 4.8

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени в СОК „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“ в категория „с неизвестна честота“:

- **Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)**

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени в СОК „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“ с честота „чести“:

- **Уртикария**

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени в СОК „Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения“ в категория „с неизвестна честота“:

- **Пневмонит**
- **Белодробен алвеоларен кръвоизлив**

Листовка

- Точка 4. Възможни нежелани реакции

Честота „чести“:

- сърбящ обрив (уртикария)

„С неизвестна честота“:

- пневмонит
- кръвоизлив от белите дробове

Свържете се с Вашия лекар или незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някои от следните нежелани реакции (с неизвестна честота):

Сериозни кожни реакции, включително синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза. Те могат да се появят като червеникави петна с формата на мишена или кръгли петна, често с централно разположен мехур, белене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, гениталиите и очите, като често могат да бъдат предшествани от температура и грипоподобни симптоми.

Широко разпространен обрив, висока телесна температура, увеличени лимфни възли и засягане на други органи на тялото (Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, известна също като DRESS или синдром на лекарствена свръхчувствителност).

Съобщават се малък брой случаи на тежки кожни реакции (синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза). Връзката на тези реакции с Levact не е ясна.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	Септември 2017 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	28 октомври 2017 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	27 декември 2017 г.