

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:

Na podstawie przeglądu danych pochodzących z nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania po wprowadzeniu leku do obrotu, badań klinicznych oraz literatury, komitet PRAC zdecydował, że nie można wykluczyć związku przyczynowego między stosowaniem bendamustyny a wystąpieniem osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowym (ang. DRESS), pokrzywki, zapalenia płuc i krwotoku do pęcherzyków płucnych i dlatego zalecił aktualizację druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających bendamustynę, w celu odzwierciedlenia tych działań niepożądanych, występujących z częstościami, odpowiednio: częstość nieznana, często i częstość nieznana. Dodatkowo, punkt 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego zaktualizowano, w celu uzupełnienia informacji o zespole DRESS, z dodatkowymi instrukcjami dla pacjenta.

Ponadto, na podstawie doniesienia o pneumocystozie, komitet PRAC zdecydował o aktualizacji punktu 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego przez dodanie zalecenia rozważenia zapobiegania zakażeniu pneumocystozowemu przez podawanie antybiotyków (np. trimetoprim + sulfametoksazol) u pacjentów z małą liczbą limfocytów T CD4.

Odpowiednio należy zaktualizować Ulotkę dla Pacjenta.

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) chlorowodorek bendamustyny 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 dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

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

- Punkt 4.4

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności należy zmienić w następujący sposób:

Zakażenia

U pacjentów przyjmujących chlorowoderek bendamustyny występowały ciężkie i kończące się zgonem zakażenia, w tym bakteryjne (posocznica, zapalenie płuc), a także zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (PJP), zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella zoster virus*, VZV) oraz zakażenie wirusem cytomegalii (*Cytomegalovirus*, CMV). Leczenie chlorowodorkiem bendamustyny może powodować przedłużającą się limfopenię (<600/ μ l) oraz zmniejszenie (<200/ μ l) liczby limfocytów T CD4+ (limfocyty Th) przez co najmniej 7-9 miesięcy po zakończeniu leczenia. Limfopenia i zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+ są bardziej widoczne, gdy chlorowoderek bendamustyny jest podawany z rytuksymabem. Pacjenci z limfopenią i (lub) zmniejszoną liczbą limfocytów T CD4+, po leczeniu chlorowodorkiem bendamustyny, są bardziej podatni na zakażenia (oportunistyczne). **Jeśli u pacjenta występuje mała liczba komórek T CD4+ (<200/ μ l), należy rozważyć zapobieganie zapaleniu płuc wywołanemu *Pneumocystis jirovecii* (ang. PJP, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia).** Dlatego podczas 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. Jeśli wystąpią objawy zakażeń (oportunistycznych), należy rozważyć przerwanie podawania chlorowodorku bendamustyny.

Reakcje skórne

Zgłoszono wystąpienie szeregu reakcji skórnych, takich jak: wysypka, ~~toksyczne reakcje skórne~~ **ciężkie reakcje skórne** oraz wysypki pęcherzowe. U pacjentów przyjmujących chlorowoderek bendamustyny notowano przypadki wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome), ~~oraz~~ toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis) **oraz osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)**, niekiedy kończącej się zgonem. **Pacjenci powinni być poinformowani o możliwych działaniach niepożądanych przez lekarza prowadzącego. Powinni także zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia tych objawów.** Niektóre z tych reakcji wystąpiły u pacjentów, u których chlorowoderek bendamustyny podawano w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, dlatego dokładny związek nie został określony. (...)

- Punkt 4.8

Należy dodać następujące działanie niepożądane w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” klasyfikacji układów i narządów (SOC), z częstością „częstość nieznaną”:

- **osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (ang. DRESS)**

Należy dodać następujące działanie niepożądane w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” klasyfikacji układów i narządów (SOC), z częstością „często”:

- **pokrzywka**

Należy dodać następujące działania niepożądane w kategorii „Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia” klasyfikacji układów i narządów (SOC), z częstością „częstość nieznana”:

- **zapalenie płuc**

- **krwotok do pęcherzyków płucnych**

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 4. Możliwe działania niepożądane

Częstość “często”:

- **swędząca wysypka (pokrzywka)**

Częstość “częstość nieznana”:

- **zapalenie płuc**
- **krwawienie z płuc**

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią którekolwiek z poniższych działań niepożądanych (częstość nieznana):

Ciężkie wysypki skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. Mogą one występować jako czerwone lub okrągłe plamki na skórze, często z centralnymi pęcherzami na tułowi, łuszczeniem skóry, owrzodzeniami jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu i może je poprzedzać gorączka i objawy grypopodobne.

Rozległa wysypka, duża temperatura ciała, powiększenie węzłów chłonnych i objawy obejmujące różne narządy (osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi, zwana też zespołem DRESS lub zespołem nadwrażliwości na leki).

~~Odnotowano niewielką liczbę przypadków ciężkich zmian skórnych (zespołu Stevens Johnsona oraz toksycznej nekrolizy naskórka). Ich związek ze stosowaniem leku Levaet nie został ustalony.~~

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh we wrześniu 2017 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	28 października 2017 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie s (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	27 grudnia 2017 r.