

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o procjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za bendamustinklorid, znanstveni su zaključci sljedeći:

Na temelju pregleda podataka nadzora nakon stavljanja lijeka u promet, kliničkih ispitivanja i literature, PRAC smatra da se ne može isključiti uzročna povezanost između primjene bendamustina i pojave reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), urtikarije, kao i pneumonitisa i krvarenja plućnih alveola te stoga zahtijeva ažuriranje informacija o lijeku u smislu odražavanja tih nuspojava lijeka s učestalošću „nepoznato“, odnosno „često“ i „nepoznato“. Osim toga, dio 4.4 ažuriran je u smislu odražavanja informacija o DRESS simptomima, s dodatnim uputama za bolesnike.

Pored toga, na temelju izvješća o pneumocističnoj upali pluća, PRAC smatra da je potrebno ažurirati dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka (SmPC), s preporukom da se uzme u obzir profilaksa od pneumocistične upale pluća antimikrobnim lijekovima (npr. trimetoprim-sulfametoksazol), u bolesnika s niskim vrijednostima CD4 T-stanica.

Sukladno tome, ažurirana je uputa za lijek.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za bendamustinklorid, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) bendamustinklorid nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene procjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države sudionice na koje se to odnosi i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a s obzirom na dodatne lijekove koji sadrže bendamustinklorid i trenutno su odobreni u EU ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

<Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)>

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Posebna upozorenja i mjere opreza kod primjene potrebno je revidirati na sljedeći način:

Infekcije

Uz primjenu bendamustinklorida bilo je pojava ozbiljnih i smrtonosnih infekcija, uključujući bakterijske (sepsa, upala pluća) i oportunističke infekcije poput pneumocistične upale pluća uzrokovane bakterijom *Pneumocystis jiroveci* (PJP), infekcije varicella zoster virusom (VZV) i infekcija citomegalovirusom (CMV). Liječenje bendamustinkloridom može uzrokovati produljenu limfocitopeniju ($< 600/\mu\text{l}$) i sniženje vrijednosti CD4-pozitivnih T-stanica (T-helper stanica) ($< 200/\mu\text{l}$) najmanje 7-9 mjeseci po završetku liječenja. Limfocitopenija i deplecija CD4-pozitivnih T-stanica su izraženiji kada se bendamustin kombinira s rituksimabom. Bolesnici koji nakon liječenja bendamustinkloridom imaju limfopeniju i snižene vrijednosti CD4-pozitivnih T-stanica osjetljiviji su na (oportunističke) infekcije. **U slučaju sniženih vrijednosti CD4-pozitivnih T-stanica ($< 200/\mu\text{l}$), treba uzeti u obzir profilaksu za pneumocističnu upalu pluća uzrokovanu bakterijom *Pneumocystis jiroveci* (PJP).** ~~Zato Sve~~ bolesnike tijekom cijelog liječenja potrebno je pratiti na znakove i simptome respiratornih bolesti. Bolesnike je potrebno savjetovati da žurno prijave nove znakove infekcije, uključujući vrućicu i simptome respiratornih bolesti. Kod znakova (oportunističkih) infekcija potrebno je razmotriti prekid primjene bendamustinklorida.

Kožne reakcije

Prijavljen je niz kožnih reakcija. Ti događaji uključivali su osip, ~~toksične kožne reakcije~~, **teške kutane reakcije** i bulozni egzantem. Uz primjenu bendamustinklorida prijavljeni su slučajevi Stevens - Johnsonovog sindroma (SJS), ~~+~~toksične epidermalne nekrolize (TEN) **te reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)**, od kojih su neki bili smrtonosni. **Liječnici koji propisuju lijek trebaju bolesnike upozoriti na znakove i simptome tih reakcija i reći im da odmah potraže liječničku pomoć ako razviju te simptome.** Neki događaji su se pojavili kada se bendamustinklorid dao u kombinaciji s drugim lijekovima protiv raka, tako da nije pouzdano utvrđena točna povezanost. (...)

- Dio 4.8

Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati pod „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“ unutar klasifikacije organskih sustava, s učestalošću „nepoznato“:

- **Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)**

Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati pod „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“ unutar klasifikacije organskih sustava, s učestalošću „često“:

- **Urtikarija**

Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati pod „Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja“ unutar klasifikacije organskih sustava, s učestalošću „nepoznato“:

- **Pneumonitis**
- **krvarenje plućnih alveola**

Uputa o lijeku

- Dio 4. Moguće nuspojave

Učestalost „često“:

- **osip koji svrbi (urtikarija)**

Učestalost „nepoznato“:

- **pneumonitis**
- **krvarenje iz pluća**

Obratite se svojem liječniku ili odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava (učestalost „nepoznato“):

Ozbiljni kožni osipi uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu. Oni se mogu pojaviti kao crvenkaste pjege u obliku ciljnih krugova ili okrugle mrlje s mjehurićem u sredini, po trupu, ljuštenje kože, vrijedovi u ustima, grlu, nosu, na genitalijama i po očima i mogu im prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi.

Proširen osip, visoka tjelesna temperatura, uvećani limfni čvorovi i zahvaćenost drugih tjelesnih organa (reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, poznata i kao DRESS ili sindrom preosjetljivosti na lijek).

Prijavljeni su malobrojni slučajevi teških kožnih reakcija (Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza). Nije jasna povezanost tih reakcija s lijekom Levact.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u rujnu 2017.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	28. listopada 2017.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	27. prosinca 2017.