

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások
indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a bendamuszтин- hidrokloridra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A forgalomba hozatal követő ellenőrzés, a klinikai vizsgálatok és a szakirodalom adatainak az áttekintése alapján a PRAC úgy vélte, hogy a bendamuszтин alkalmazása és az eozinofíliával, valamint szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), a csalánkiütés, valamint a pneumonitis és a pulmonalis alveolaris vérzés előfordulása közötti ok-okozati kapcsolat nem zárható ki, ezért kéri a kísérőiratok frissítését, hogy azok – nem ismert, gyakori, illetve nem ismert gyakorisággal – tartalmazzák ezeket a nemkívánatos gyógyszerreakciókat. Ezenkívül, a 4.4. rész frissült, hogy tartalmazza a DRESS-re vonatkozó adatokat, további utasításokkal a betegek számára.

Ezenkívül, a pneumocystis-fertőzésről szóló jelentések alapján, a PRAC úgy döntött, hogy az SmPC 4.4. részének frissítése szükséges az antimikrobás pneumocystis-profilaxis (pl. trimetoprim-szulfametoxazol) alacsony CD4 T-sejtszámú betegeknél történő alkalmazásának mérlegelésével.

A betegtájékoztató ennek megfelelően frissült.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A bendamuszтин- hidrokloridra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a bendamuszтин- hidrokloridot tartalmazó hatóanyag(ok) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, bendamuszтин- hidrokloridot tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

<A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)>

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

Az alkalmazásra vonatkozó különleges figyelmeztetések és óvintézkedések a következőképpen módosultak:

Fertőzések

Súlyos és fatális kimenetelű fertőzések történtek a bendamusztiin-hidrokloriddal kapcsolatban, beleértve a bakteriális (szepszis, pneumonia) és opportunist fertőzéseket, pl. Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP), a varicella zoster vírust (VZV) és a citomegalovírust (CMV). A bendamusztiin-hidrokloriddal történő kezelés tartós lymphocytopeniát (< 600/μl) és alacsony CD4-pozitív T-sejt- (segítő T-sejt-) számot (< 200/μl) eredményezhet legalább 7–9 hónapig a kezelés befejezését követően. A lymphocytopenia és a CD4-pozitív T-sejtek kimerülése hangsúlyosabb akkor, ha a bendamusztint rituximabbal kombinálják. A bendamusztiin-hidrokloriddal történő kezelést követően, a lymphopeniában szenvedő és alacsony CD4-pozitív T-sejtszámot mutató betegek hajlamosabbak az (opportunist) fertőzésekre. **Alacsony CD4-pozitív T-sejt-szám (< 200/μl) esetén mérlegelni kell a Pneumocystis jirovecii pneumonia- (PJP) profilaxis alkalmazását.** Ezért **Minden** beteget monitorozni kell a légzőrendszeri jelek és tünetek szempontjából, végig a kezelés alatt. A betegeknek javasolni kell, hogy azonnal számoljanak be a fertőzés új jeleiről, beleértve a lázat és a légzőrendszeri tüneteket is. A bendamusztiin-hidroklorid alkalmazásának abbahagyását akkor kell fontolóra venni, ha (opportunist) fertőzések jelei mutatkoznak.

Bőrreakciók

A beszámolókból számos bőrreakció szerepel. Ezek közé az események közé a következők tartoznak: kiütés, ~~toxikus bőrreakciók~~, **súlyos bőrreakciók** és hólyagos exanthema. A Stevens-Johnson-szindróma (SJS) és a toxikus epidermális nekrolízis (TEN), **valamint az eozinofíliával és szisztémás tünetekkel együtt fellépő gyógyszerreakció (DRESS) eseteiről számoltak be – amelyek** némelyike fatális kimenetelű volt – a bendamusztiin-hidroklorid alkalmazásával kapcsolatban. **A gyógyszert felíró személyeknek a betegeket tájékoztatniuk kell e reakciók jeleiről és tüneteiről, és közölni kell velük, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha ilyen tüneteket tapasztalnak.** Bizonyos események akkor jelentkeztek, amikor a bendamusztiin-hidrokloridot más rákellenes szerekkel együtt alkalmazták, tehát a pontos kapcsolat bizonytalan. (...)

- 4.8. pont

A következő nemkívánatos reakcióval kell kiegészíteni a szervrendszer-kategóriánál (SOC) a bőr és bőr alatti szövet betegségei és tünetei alatt, a nem ismert gyakoriság megemlítésével:

- **Az eozinofíliával, valamint szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)**

A következő nemkívánatos reakcióval kell kiegészíteni az SOC-nél a bőr és bőr alatti szövet betegségei és tünetei alatt, a gyakori gyakoriság megemlítésével:

- **Csalánkiütés**

A következő nemkívánatos reakcióval kell kiegészíteni az SOC-nél a légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek alatt, a nem ismert gyakoriság megemlítésével:

- **Pneumonitis**
- **pulmonalis alveolaris vérzés**

Betegtájékoztató

- 4. rész Lehetséges mellékhatások

Gyakori gyakoriság:

- viszkető kiütés (csalánkiütés)

Gyakoriság nem ismert:

- pneumonitis
- tüdőből származó vérzés

Azonnal forduljon orvosához, vagy kérjen orvosi segítséget, ha a következő mellékhatások bármelyikét tapasztalja (nem ismert gyakoriság):

Súlyos bőrkiütés, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát és a toxikus epidermális nekrolízist is. Ezek pirosas, céltáblaszerű foltok vagy körkörös foltosodás formájában jelentkezhetnek, gyakran a törzsön központi elhelyezkedésű hólyagokkal, a bőr hámlásával, a szájban, torokban, orrban, a nemi szerveken és a szemben jelentkező fekélyekkel, és ezek megjelenése előtt jelentkezhet láz, valamint influenzaszerű tünetek.

Kiterjedten jelentkező kiütések, magas testhőmérséklet, megnagyobbodott nyirokcsomók és egyéb szervek érintettsége (az eozinofíliával, valamint szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, amelyet DRESS néven, vagy a gyógyszerrel szembeni túlérzékenységi szindróma néven is említhetnek).

Kis számban beszámoltak súlyos bőrreakciók (Stevens–Johnson-szindróma és toxikus epidermális nekrolízis) eseteiről is. Az e reakciók és a Levact közötti kapcsolat még nem világos.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2017. szeptemberi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2017. október 28.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2017. december 27.