

PRÍLOHA I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku PSUR pre liečivo bendamustíniumchlorid sú vedecké závery nasledovné:

Výbor PRAC posúdil dostupné údaje o bezpečnosti po uvedení na trh publikovanú odbornú literatúru a údaje z klinických skúšaní. Výbor PRAC došiel k záveru, že pre nižšie uvedené nežiaduce účinky lieku môže byť preukázaná kauzalita na základe počtu prípadov v danom období, časovej súvislosti vo väčšine prípadov, známeho mechanizmu účinku bendamustínu a vylúčenia ďalšej možnej etiológie v iných hodnotených prípadoch:: oportúnne infekcie (vrátane infekcií Herpes zoster, cytomegalovírusu, hepatitídy B); pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*; pancytopenia; zhlyhanie kostnej drene; bolesť hlavy; závraty; fibrilácia predsiení; Stevensov – Johnsonov syndróm; toxická epidermálna nekrolýza (TEN); zlyhanie obličiek; myelodysplastický syndróm; akútna myeloidná leukémia.

Na základe tohto posúdenia PRAC došiel k záveru, že je potrebné upraviť upozornenia v časti 4.4 Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SmPC), týkajúcich sa syndrómu z rozpadu nádoru, oportúnnych infekcií a kožných reakcií. Okrem toho bolo do časti 4.4 pridané upozornenie týkajúce sa rizika reaktivácie hepatitídy B.

Na základe údajov uvedených v upravených správach PSUR výbor PRAC považuje zmeny v údajoch liekov s bendamustíniumchloridom za odôvodnené.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutí o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre liečivo bendamustíniumchlorid je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich liečivo bendamustíniumchlorid je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutia o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, majú byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce bendamustíniumchlorid, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

PRÍLOHA II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrované lieky

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Upozornenie by malo byť upravené nasledovne:

Infekcie

Hlásené boli infekcie vrátane pneumónie a sepsy. Pri liečbe bendamustíniomchloridom sa vyskytli **závažne a fatálne infekcie, vrátane oportúnnych infekcií akými sú pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* (PJP), vírusom varicella zoster (VZV) a cytomegalovírusom CMV.** V ojedinelých prípadoch boli infekcie spojené s hospitalizáciou, septickým šokom a úmrtím. Pacienti s neuropéniou a/alebo lymfopéniou sú po liečbe bendamustíniomchloridom náchylnejší na infekcie. Pacientom s myelosupresiou po liečbe bendamustín hydrochloridom je vhodné odporučiť kontaktovať lekára, ak majú príznaky infekcie vrátane horúčky alebo respiračných problémov. **Pacienti musia byť počas liečby monitorovaní pre prípadné prejavy a príznaky dýchacích ťažkostí. Pacientom je potrebné odporučiť, aby okamžite oznámili nové príznaky infekcie, vrátane horúčky a respiračných príznakov.**

Malo by byť pridané nasledovné upozornenie:

Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov, ktorí sú chronickými nositeľmi vírusu hepatitídy B sa po podaní bendamustíniomchloridu reaktivovala hepatitída B. V niektorých prípadoch to viedlo k akútnemu hepatálnemu zlyhaniu s fatálnym koncom.

Pred začiatkom liečby bendamustíniomchloridom je potrebné pacientov testovať na HBV infekciu. Pred začiatkom liečby je u pacientov s pozitívnymi testami na hepatitídu B (vrátane tých, u ktorých je ochorenie aktívne) a u pacientov s pozitívnymi testami na HBV infekciu počas liečby potrebná konzultácia so špecialistami na ochorenia pečene. Nositelia HBV, u ktorých je potrebná liečba bendamustíniomchloridom musia byť prísne monitorovaní na prejavy a príznaky aktívnej HBV infekcie počas liečby a niekoľko mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 4.8).

Upozornenie by sa malo upraviť nasledovne:

Kožné reakcie

Boli zaznamenané rôzne kožné reakcie. Patrí k nim sčervenanie, toxické kožné reakcie a bulózne exantém. **Počas používania bendamustíniomchloridu boli zaznamenané prípady Stevensovho – Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickkej epidermálnej nekrolýzy (TEN), niektoré fatálne.** Niektoré udalosti sa vyskytli, keď sa bendamustíniomchlorid podával v kombinácii s inými antikanceróznymi liekmi, preto jednoznačnú súvislosť nie je možné potvrdiť. Keď sa vyskytnú kožné reakcie, môžu dôjsť pri pokračujúcej liečbe k ich progresii a zhoršeniu závažnosti. Ak kožné reakcie progredujú, podávanie

Levactu je potrebné spomaliť alebo ukončiť. Ak je pri závažných kožných reakciách podozrenie na súvislosť s bendamustínumchloridom, liečba sa má ukončiť.

Upozornenie je potrebné pozmeniť nasledovne:

Syndróm z rozpadu nádoru

Syndróm z rozpadu nádoru (**TLS**) spojený s liečbou Levactom sa zaznamenal u pacientov počas klinického skúšania. Tendencia nástupu je do 48 hodín po prvej dávke Levactu, bez zásahu, môže viesť k akútne renálnemu zlyhaniu a úmrtiu. Preventívne opatrenia zahŕňajú ako je adekvátne **hydratácia stav objemu**, prísne monitorovanie chemického zloženia krvi, hlavne hladiny draslíka a kyseliny močovej, **potrebné je zvážiť podávanie hypoureemických liečiv (alopurinol a rasburikáza) pred liečbou. Jeden až dva týždne pred liečbou Levactom je vhodné zvážiť (nie je to nutný štandard) podávanie allopurinolu.** Je zaznamenaných niekoľko prípadov Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickkej epidermálnej nekrolýzy, keď sa bendamustín aplikoval súčasne s alopurinolom.

Časť 4.8

Nasledovné informácie je potrebné upraviť:

Tabuľka nižšie uvádza údaje o z klinických štúdií s bendamustínumchloride.

Nasledovné nežiaduce reakcie je potrebné pridať do časti SOC *Infekcie a nákazy* s frekvenciou:

Veľmi časté: **oportúnne infekcie (vrátane Herpesu zoster, cytomegalovírusu, hepatitídy B)**

Menej časté: **pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii***

Nasledovné nežiaduce reakcie je potrebné pridať do časti SOC *Poruchy krvi a lymfatického systému* s frekvenciou:

Menej časté: **pancytopénia**

Zriedkavé : **zlyhanie kostnej drene**

Nasledovné nežiaduce reakcie je potrebné pridať do časti SOC *Poruchy nervového systému* s frekvenciou:

Veľmi časté: **bolesť hlavy**

Časté: **závraty**

Nasledovné nežiaduce reakcie je potrebné pridať do časti SOC *Poruchy srdca a srdcovej činnosti* s frekvenciou:

Neznáme: **fibrilácia predsiení**

Nasledovné nežiaduce reakcie je potrebné pridať do časti SOC *Poruchy kože a podkožného tkaniva* s frekvenciou:

Neznáme: **Stevensov – Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (TEN)**

Nasledovné nežiaduce reakcie je potrebné pridať do časti SOC *Poruchy obličiek a močových ciest* s frekvenciou:

Neznáme: **zlyhanie obličiek**

Nasledovné nežiaduce účinky je potrebné pridať do časti SOC *Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)* s frekvenciou:

Menej časté: **myelodysplastický syndróm, akútna myeloidná leukémia**

Nasledovný popis vybraných nežiaducich reakcií umiestniť pod Tab. 1 Nežiaduce reakcie u pacientov liečených bendamustínumchloridom:

(nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~text prečiarknutý~~)

Popis vybraných nežiaducich reakcií

~~U pacientov liečených bendamustin hydrochloridom v kombinácii s alluprinolom alebo s alluprinolom a rituximbom bol popísaný malý počet výskytu Stevens – Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy.~~

Pomer CD4/CD8 sa môže znížiť. Zaznamenalo sa aj zníženie počtu lymfocytov. U imunosuprimovaných pacientov sa môže zvýšiť riziko infekcie (napr. herpes zoster, **CMV, PJP**).

Zaznamenané sú ojedinelé prípady nekrózy po náhodnom extravaskulárnom podávaní a ~~toxická epidermálna nekrolýza~~, syndróm z rozpadu nádoru a anafylaxia.

~~Zaznamenané sú aj sekundárne tumory, vrátane myeloplastického syndrómu, maeloproliferatívne poruchy, akútna myeloidná leukémia a bronchiálny karcinóm. Spojenie s bendamustinom sa nepotvrdila.~~

U pacientov liečených alkylujúcimi liečivami (vrátane bendamustínu) je zvýšené riziko myelodysplastického syndrómu a akútnej myeloidnej leukémie. Sekundárne malignity môžu vzniknúť aj niekoľko rokov po ukončení chemoterapie.

Písomná informácia pre používateľa

Upozornenia je potrebné upraviť nasledovne:

2. Čo potrebujete vedieť skôr ako použijete Levact

Pri liečbe liekom Levact venujte pozornosť

.....

- ak spozorujete reakcie na vašej koži počas liečby. Môže sa zvyšovať ich závažnosť
- **ak sa objavia bolestivé sčervenenie alebo fialovočervené rozširujúce sa vyrážky a pľuzgiere, alebo sa poškodenie začína objavovať na slizniciach (v ústach, na perách) hlavne ak ste v minulosti boli citlivý na svetlo, infekcie dýchacieho systému (napr. zápal priedušiek) a/alebo horúčka**
- ak máte ochorenie srdca (napr. srdcové záchvaty, bolesť pri dýchaní, závažne porušený srdcový rytmus)
- ak spozorujete bolesť pri srdci, krv v moči alebo znížené množstvo moču. Ak je vaše ochorenie veľmi vážne, vaše telo nemusí byť schopné odstrániť všetky odpadové produkty z rozpadajúcich sa nádorových buniek. Tento stav sa nazýva syndróm z rozpadu nádoru, môže zapríčiniť

zlyhanie obličiek a problémy so srdcom do 48 hodín po prvej dávke Levactu. Váš lekár ~~to bude sledovať~~ **zabezpečí aby ste boli adekvátne hydratovaný a** podá vám preventívne pôsobiace lieky.

4. Možné vedľajšie účinky

Nasledovné vedľajšie účinky sa pridajú s frekvenciou veľmi časté:

- **bolesť hlavy**

Nasledovné vedľajšie účinky sa pridajú s frekvenciou časté:

- **závraty**

Nasledovné vedľajšie účinky sa pridajú s frekvenciou menej časté:

- **neefektívna tvorba všetkých krvných buniek (myelodysplastický syndróm)**
- **akútna leukémia**

Nasledovné vedľajšie účinky sa pridajú s frekvenciou zriedkavé

- **zníženie funkcie kostnej drene, nemusíte sa cítiť dobre, alebo sa to preukáže vo vašich krvných testoch**

Nasledovné vedľajšie účinky sa pridajú s frekvenciou neznáme:

- **zlyhanie obličiek**
- **nepravidelný a často rýchly tlkot srdca (fibrilácia predsiení)**
- **šíriace sa bolestivé sčervenené alebo fialové vyrážky a pľuzgiere a/alebo iné prejavy na slizniciach (napr. v ústach a na perách) najmä vtedy, ak ste už boli v minulosti citliví na svetlo, mali ste infekcie dýchacieho systému (napr. zápal priedušiek) a/alebo horúčku.**

PRÍLOHA III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh 09/2016
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	29/10/ 2016
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	28/12/2016