

PRÍLOHA I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

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

Vzhľadom na prehľad údajov získaných zo sledovania po uvedení lieku na trh, klinických skúšaní a literatúry, PRAC vyhodnotil, že nemôže byť vylúčená priama súvislosť medzi použitím bendamustínu a výskytom reakcie lieku s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS), urtikáriou, ako aj pneumonitídou a pľúcnou alveolárnou hemorágiou, a preto požaduje, aby boli informácie o lieku aktualizované tak, aby odrážali tieto nežiaduce reakcie s frekvenciami, ktoré sú neznáme, respektíve časté a neznáme. Okrem toho bola časť 4.4 aktualizovaná tak, aby odrážala informácie o DRESS s ďalšími pokynmi pre pacientov.

Okrem toho, na základe hlásení pneumocystickej infekcie, PRAC považoval za potrebnú aktualizáciu časti 4.4 SPC (Súhrnu charakteristických vlastností lieku) s odporúčaním zvážiť profylaxiu antimikrobiálnej pneumocystitídy (napríklad trimetoprim-sulfametoxazol) u pacientov s nízkym počtom CD4 T- buniek.

Písomná informácia pre používateľa bola aktualizovaná obdobne.

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 lieku (liekov) obsahujúcich liečivo bendamustíniumchlorid je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (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 registrovaný liek (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

Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní by mali byť upravené nasledovne:

Infekcie

Závažné a fatálne infekcie vrátane bakteriálnych (sepsa, pneumónia) a oportúnnych infekcií, ako je Pneumocystis jirovecii pneumónia (PJP), vírus varicella zoster (VZV) a cytomegalovírus (CMV) sa vyskytli pri liečbe bendamustínumchloridom. Liečba bendamustínumchloridom môže spôsobiť predĺženie lymfocytopenie ($<600 / \mu\text{l}$) a nízky počet CD4-pozitívnych T-buniek (T pomocných buniek) ($<200 / \mu\text{l}$) po dobu najmenej 7-9 mesiacov po ukončení liečby. Lymfocytopenia a CD4-pozitívna deplécia T-buniek sú výraznejšie, keď sa bendamustín kombinuje s rituximabom.

Pacienti s lymfopéniou a nízkym počtom CD4-pozitívnych T-buniek po liečbe bendamustínumchloridom sú náchylnejší na (oportúnne) infekcie. **V prípade nízkeho počtu CD4-pozitívnych T-buniek ($<200 / \mu\text{l}$) sa musí zvážiť profylaxia Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP).** Preto ~~Všetci~~ pacienti majú byť počas liečby sledovaní na respiračné príznaky a symptómy. Pacientom treba odporučiť, aby okamžite hlásili nové príznaky infekcie, vrátane horúčky alebo respiračných symptómov. Ukončenie podávania bendamustínumchloridu sa má zvážiť, ak sa vyskytnú príznaky (oportúnnych) infekcií.

Kožné reakcie

Bolo hlásených mnoho kožných reakcií. Tieto prípady zahŕňali vyrážky, ~~toxické kožné reakcie~~, **závažné kožné reakcie** a bulózný exantém. V súvislosti s užívaním bendamustínumchloridu boli hlásené prípady Stevens-Johnsonovho syndrómu (SJS), ~~a~~ toxická epidermálna nekrolýza (TEN) **a lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS)**, niektoré smrteľné.

Pacienti majú byť upozornení na znaky a príznaky týchto reakcií zo strany predpisujúcich lekárov a malo by sa im povedať, aby ihneď vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich prejavia tieto príznaky. Niektoré prípady sa vyskytli, keď bol bendamustínumchlorid podávaný v kombinácii s inými protirakovinovými látkami, takže presný vzťah je neistý. (...)

• Časť 4.8

Nasledovné nežiaduce reakcie je potrebné pridať do triedy orgánových systémov do časti Poruchy kože a podkožného tkaniva s frekvenciou neznáme:

- **lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS)**

Nasledujúca nežiaduca reakcia sa má pridať do triedy orgánových systémov do časti Poruchy kože a podkožného tkaniva s frekvenciou časté:

- **žihľavka**

Nasledujúca nežiaduca reakcia sa má pridať do triedy orgánových systémov do časti Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína s frekvenciou neznáma:

- **pneumónia**
- **pľúcna alveolárna hemorágia**

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 4 Možné vedľajšie účinky

Frekvencia častá:

- **svrbivá vyrážka (žihľavka)**

Frekvencia neznáma:

- **pneumónia**
- **krvácanie z pľúc**

Ak zaznamenáte niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov (frekvencia neznáma), kontaktujte svojho lekára alebo okamžite vyhľadajte lekársku pomoc:

Závažné kožné vyrážky vrátane Stevensov-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy. Tieto sa môžu objaviť ako červené ohraničené makuly alebo kruhové plochy často s centrálnymi pľuzgiermi na trupe, olupovaním kože, vredmi v ústach, hrdle, nose, na pohlavných orgánoch a očiach a môže im predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke.

Veľmi rozšírená vyrážka, vysoká telesná teplota, zväčšené lymfatické uzliny a iné postihnutia telesných orgánov (Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi, ktorá je tiež známa ako DRESS alebo hypersenzitívny syndróm).

~~Bol zaznamenaný malý počet prípadov závažných kožných reakcií (Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza). Súvislosť s Levactom nie je známa.~~

PRÍLOHA III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh, v septembri 2017
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	28. október. 2017
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	27. december 2017