

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z
zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za bendamustinijev klorid so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Na osnovi razpoložljivih podatkov o varnosti iz obdobja trženja, objavljeno literaturo in podatkov iz kliničnih preskušanj je odbor PRAC zaključil, da vzročne povezave med uporabo bendamustina in pojavom reakcije na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), urtikarije kot tudi pnevmonitisa in pljučne alveolarne hemoragije ni mogoče izključiti. Zato je treba podatke o zdravilu posodobiti tako, da se doda te neželene učinke, in sicer reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) s pogostnostjo neznana, urtikarijo s pogostnostjo pogosti ter pnevmonitis in pljučno alveolarno hemoragijo s pogostnostjo neznana. Posodobljeno je bilo tudi poglavje 4.4 z dodatnimi navodili za bolnike glede DRESS.

Na osnovi poročil o pnevmocistični okužbi odbor PRAC meni, da je potrebna posodobitev poglavja 4.4 v SmPC s priporočili, da se pri bolnikih z nizkim številom CD4-pozitivnih celic T upošteva protimikrobna pnevmocistična profilaksa (npr. trimetoprim-sulfametoksazol).

Navodilo za uporabo je bilo ustrezno posodobljeno.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za bendamustinijev klorid skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) bendamustinijev klorid, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo bendamustinijev klorid, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Poglavje Posebna opozorila in previdnostni ukrepi je treba popraviti tako:

Okužbe

Pri uporabi bendamustinijevega klorida so se pojavile hude in smrtno nevarne okužbe, vključno z bakterijskimi (sepsa, pljučnica) in oportunističnimi okužbami, kot so pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (PJP), virus varicella zoster (VVZ) in citomegalovirus (CMV). Zdravljenje z bendamustinijevim kloridom lahko povzroči podaljšano limfocitopenijo (< 600 μ l) in nizko število CD4-pozitivnih celic T (T-celice pomagalke) (< 200 μ l) za vsaj 7-9 mesecev po zaključku zdravljenja. Limfocitopenija in izčrpavanje CD4-pozitivnih celic T je bolj izrazito, ko je bendamustin kombiniran z rituksimabom. Bolniki z limfopenijo in nizkim številom CD4-pozitivnih celic T so po zdravljenju z bendamustinijevim kloridom dovzetnejši za (oportunistične) okužbe. **V primeru nizkega števila celic CD4-pozitivnih T (< 200 μ l) je treba razmisliti o profilaksi za pljučnico, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (PJP).**

Vsem bolnikom je treba ves čas zdravljenja spremljati respiratorne znake in simptome. Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poročajo o morebitnih novih znakih okužbe, vključno s povišano telesno temperaturo ali respiratornimi simptomi. Če obstajajo znaki (oportunističnih) okužb, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z bendamustinijevim kloridom.

Kožne reakcije

Poročali so o številnih kožnih reakcijah, kot so izpuščaj, ~~toksične kožne reakcije~~ **hude kožne reakcije** in bulozni eksantem. Pri uporabi bendamustinijevega klorida so poročali o primerih Stevens–Johnsonovega sindroma (SJS), ~~in~~ toksične epidermalne nekrolize (TEN) **in reakcije na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)**, vključno z nekaj smrtnimi primeri. **Zdravnik mora svetovati bolnikom glede znakov in simptomov teh reakcij in jim povedati, da naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo ti simptomi.** Nekatere reakcije so se pojavile, ko se je bendamustinijev klorid dajal v kombinaciji z drugimi učinkovinami proti raku, tako da je natančna zveza negotova. (...)

- Poglavje 4.8

Sledeči neželeni učinek je treba dodati v sistemski organski sistem Bolezni kože in podkožja s pogostostjo neznana:

- **reakcije na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)**

Sledeči neželeni učinek je treba dodati v sistemski organski sistem Bolezni kože in podkožja s pogostostjo pogosti:

- **urtikarija**

Sledeči neželeni učinek je treba dodati v sistemski organski sistem Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora s pogostostjo neznana:

- **pnevmonitis**

- **pljučna alveolarna hemoragija**

Navodilo za uporabo

- Poglavje 4 Možni neželeni učinki

Pogostnost pogosti:

- srbeč izpuščaj (koprivnica)

Pogostnost neznana:

- pnevmonitis

- krvavitev iz pljuč

Obvestite svojega zdravnika ali poiščite zdravniško pomoč takoj, ko opazite katerega koli od sledečih neželenih učinkov (pogostnost neznana):

Resne kožne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo. Kažejo se lahko kot rdečkaste pege v obliki tarče ali okrogli izpuščaji, pogosto z mehurčki na sredini, ki se pojavijo na trupu, luščenje kože, razjede v ustih, žrelu, nosu, spolovilih in očeh. Pred tem pa lahko pride do vročine in gripi podobnih simptomov.

Razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura, povečane bezgavke in prizadetost drugih telesnih organov (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, imenovanimi tudi DRESS ali preobčutljivostni sindrom).

Poročali so o majhnem številu hudih kožnih reakcij (Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza). Povezanost z zdravilom Levact je nejasna.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh septembra 2017
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	28. oktober 2017
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	27. december 2017