Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy (PSUR) pro bendamustin-hydrochlorid byly přijaty tyto vědecké závěry:

Výbor PRAC přezkoumal dostupné údaje o bezpečnosti po uvedení přípravku na trh, publikovanou literaturu a data z klinických hodnocení. Výbor PRAC došel k závěru, že pro níže uvedené nežádoucí účinky léčivého přípravku může být prokázána kauzální souvislost podle počtu případů v daném období, časová souvislost ve většině případů, známý způsob účinku bendamustinu a neexistence možné alternativní etiologie v některých hodnocených případech: oportunní infekce (včetně infekcí herpes zoster, cytomegalovirus, hepatitis B); pneumonie způsobená Pneumocystis jirovecii; pancytopenie; selhání kostní dřeně; bolest hlavy; závrať; fibrilace síní; Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN); renální selhání; myelodysplastický syndrom, akutní myeloidní leukémie.

Na základě tohoto přezkoumání výbor PRAC dále došel k závěru, že je třeba upravit stávající upozornění v bodě 4.4 souhrnu údajů o přípravku (SmPC) týkající se syndromu nádorového rozpadu, oportunních infekcí a kožních reakcí. Dále bylo do bodu 4.4 přidáno upozornění týkající se rizika reaktivace hepatitidy B.

Proto je s ohledem na údaje uvedené v upravené PSUR PRAC toho názoru, že změny v údajích o přípravku bendamustin-hydrochlorin jsou odůvodněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se bendamustin-hydrochloridu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících bendamustin-hydrochlorid zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem bendamustin-hydrochloridu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky registrované na vnitrostátní úrovni

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Upozornění je třeba upravit následujícím způsobem: Infekce

~~Byla hlášena infekce, včetně pneumonie a sepse.~~ **Při aplikaci bendamustin-hydrochloridu se vyskytly případy závažných a fatálních infekcí, včetně oportunních infekcí, jako je pneumonie způsobená Pneumocystis jirovecii (PJP), virus varicella zoster (VZV) a cytomegalovirus (CMV).** ~~Ve vzácných případech byla infekce spojena s hospitalizací, septickým šokem a úmrtím.~~ Pacienti s neutropenií a/nebo lymfopenií jsou po léčbě bendamustin-hydrochloridem náchylnější k infekcím. ~~Pacientům, u kterých po léčbě bendamustin-hydrochloridem došlo k myelosupresi, je třeba doporučit, aby kontaktovali lékaře, pokud mají příznaky nebo známky infekce, včetně horečky nebo respiračních symptomů~~. **Pacienti mají být v průběhu léčby sledováni pro případ respiračních potíží a symptomů. Pacientům je třeba doporučit, aby urychleně hlásili nové známky infekce, včetně horečky nebo respiračních symptomů.**

Následující upozornění má být doplněno:

Reaktivace hepatitidy B

U pacientů, kteří jsou chronickými nosiči viru hepatitidy B, došlo po podání bendamustinhydrochloridu k reaktivaci onemocnění. Některé případy vyústily v akutní jaterní selhání nebo úmrtí. Před zahájením léčby bendamustin-hydrochloridem mají být pacienti testováni na HBV infekci. U pacientů s pozitivními testy na hepatitidu B (včetně pacientů s aktivním onemocněním) se má před zahájením léčby uskutečnit konzultace s hepatology a odborníky na léčbu hepatitidy B, totéž platí pro pacienty s pozitivním testem HBV infekce během léčby. Nosiči HBV, kteří vyžadují léčbu bendamustin-hydrochloridem, mají být v průběhu léčby a po dobu několika měsíců po jejím ukončení pečlivě sledováni pro případ projevů a symptomů aktivní HBV infekce (viz bod 4.8).

Upozornění je třeba upravit následujícím způsobem: Kožní

reakce

Byly hlášeny četné kožní reakce, mezi nimi vyrážka, toxické kožní reakce a bulózní exantém. **Při používání bendamustin-hydrochloridu byly zaznamenány případy Stevens - Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), některé z nich fatální.** Některé z těchto případů nastaly při podání bendamustin-hydrochloridu v kombinaci s dalšími protinádorovými látkami, takže přesný vztah je nejistý. Pokud se objeví kožní reakce, mohou s další léčbou progredovat a jejich závažnost se může zvyšovat. Jestliže kožní reakce progredují, podávání přípravku <název přípravku> je

nutno přerušit nebo ukončit. V případě závažných kožních reakcí, u kterých je podezření na souvislost s bendamustin-hydrochloridem, je třeba léčbu ukončit.

Upozornění je třeba upravit následujícím způsobem:

Syndrom nádorového rozpadu

U pacientů v klinických hodnoceních byl hlášen syndrom nádorového rozpadu **(tumour lysis syndrome, TLS)** spojený s léčbou přípravkem <název přípravku>. Obvykle se projevuje během 48 hodin po první dávce přípravku <název přípravku> a není-li léčen, může vést k akutnímu renálnímu selhání a úmrtí. **Před zahájením léčby je vhodné zvážit** preventivní opatření, ~~zahrnují~~**jako** zajištění dostatečné **hydratace**~~volémie~~, pečlivé sledování chemických parametrů krve, především hladin draslíku a kyseliny močové, **a dále využití hypourikemických látek (alopurinol a rasburikáza)**.
~~Během prvního týdne nebo prvních dvou týdnů léčby přípravkem <název přípravku> se může zvážit použití alopurinolu, ale ne nutně jako standardní léčba.~~ Při konkomitantním podání bendamustinu a alopurinolu bylo zaznamenáno několik případů Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy.

- Bod 4.8

Následující formulace mají být upraveny:

Níže uvedená tabulka uvádí údaje získané s bendamustin-hydrochloridem~~ v klinických hodnoceních~~.

Do třídy orgánových systémů Infekce a infestace je třeba přidat následující nežádoucí účinky s četností:

velmi časté: **oportunní infekce (včetně herpes zoster, cytomegalovirus, hepatitida B)** méně

časté: **pneumonie vyvolaná Pneumocystis jirovecii**

Do třídy orgánových systémů Poruchy krve a lymfatického systému je třeba přidat následující nežádoucí účinky s četností: méně časté: **pancytopenie** vzácné: **selhání kostní dřeně**

Do třídy orgánových systémů Poruchy nervového systému je třeba přidat následující nežádoucí účinky s četností: velmi časté: **bolest hlavy** časté: **závrať**

Do třídy orgánových systémů Srdeční poruchy je třeba přidat následující nežádoucí účinky s četností:

není známo: **fibrilace síní**

Do třídy orgánových systémů Poruchy kůže a podkožní tkáně je třeba přidat následující nežádoucí účinky s četností:

není známo: **Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN)**

Do třídy orgánových systémů Poruchy ledvin a močových cest je třeba přidat následující nežádoucí účinky s četností:

není známo: **renální selhání**

Do třídy orgánových systémů Novotvary benigní, maligní je třeba přidat následující nežádoucí účinky s četností:

méně časté: **myelodysplastický syndrom, akutní myeloidní leukémie**

Pod tabulkou 1 Nežádoucí účinky u pacientů léčených bendamustin-hydrochloridem je třeba upravit popis následujících vybraných nežádoucích účinků:

(nový text **podtržený a tučný**, odstraněný text ~~přeškrtnutý~~)

Popis vybraných nežádoucích účinků

~~Nízký počet případů Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy byl zaznamenán u pacientů užívajících bendamustin v kombinaci s alopurinolem nebo v kombinaci s alopurinolem a rituximabem.~~

Poměr CD4/CD8 může být snížen. Bylo zaznamenáno snížení počtu lymfocytů. U imunosuprimovaných pacientů může být zvýšené riziko infekce (např. herpes zoster**, CMV, PJP**).

Byly hlášeny ojedinělé případy nekrózy po náhodném extravazálním podání, ~~toxické epidermální nekrolýzy,~~ syndrom nádorového rozpadu a anafylaxe.

~~Dále byly zaznamenány sekundární nádory včetně myelodysplastického syndromu, myeloproliferativních poruch, akutní myeloidní leukémie a bronchiálního karcinomu. Souvislost s léčbou bendamustin-hydrochloridem nebyla zjištěna.~~

Riziko myelodysplastického syndromu a akutních myeloidních leukémií je u pacientů léčených alkylačními látkami (včetně bendamustinu) vyšší. Sekundární malignita může vzniknout i několik let po ukončení chemoterapie.

Příbalová informace

Upozornění má být upraveno následujícím způsobem:

2. PŘED POUŽITÍM PŘÍPRAVKU <*NÁZEV PŘÍPRAVKU*>

Při používání přípravku <*název přípravku*> věnujte zvýšenou pozornost

…

- v případě kožních reakcí v průběhu léčby přípravkem <název přípravku>. Závažnost těchto reakcí se může zvyšovat.
- **v případě bolestivé červené nebo nafialovělé vyrážky, která se šíří, a puchýřů a/nebo jiných postižení, které se začínají objevovat na sliznicích (např. v ústech a na rtech), zejména pokud jste předtím měl(a) citlivost na světlo, infekci dýchací soustavy (např. zánět průdušek) a/nebo horečku.**
- v případě stávajícího srdečního onemocnění (např. srdeční příhoda (infarkt), bolest na hrudi, výrazně nepravidelný srdeční rytmus).
- v případě, že zaznamenáte bolest v bedrech, krev v moči nebo snížené množství moči. Pokud je Vaše onemocnění velmi těžké, je možné, že Vaše tělo nebude schopné vylučovat všechny odpadní látky z odumírajících nádorových buněk. Tento jev se nazývá syndrom nádorového rozpadu a může vést k selhání ledvin a srdečním potížím do 48 hodin od podání první dávky přípravku <název přípravku><název přípravku>. Lékař ~~bude o tomto informován a~~ **se postará, že budete mít dostatek tekutin a** může Vám dát další léky, aby se této komplikaci předešlo.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Je třeba přidat následující nežádoucí účinky s frekvencí velmi časté:

- **Bolest hlavy**

Je třeba přidat následující nežádoucí účinky s frekvencí časté:

- **Závrať**

Je třeba přidat následující nežádoucí účinky s frekvencí méně časté:

- **Neúčinná tvorba všech krevních buněk (myelodysplastický syndrom)**
- **Akutní leukémie**

Je třeba přidat následující nežádoucí účinky s frekvencí vzácné:

- **Snížení funkce kostní dřeně, která může způsobit, že se necítíte dobře, případně se může projevit v krevních testech**

Je třeba přidat následující nežádoucí účinky s frekvencí není známo:

- **Selhání ledvin**
- **Nepravidelný a často rychlý puls (fibrilace síní)**
- **Červená nebo nafialovělá vyrážka, která se šíří, a puchýře a/nebo jiné léze, které se začínají objevovat na sliznicích (např. v ústech a na rtech), zejména pokud jste předtím byl(a) citlivý(á) na světlo, měl(a) infekci dýchací soustavy (např. zánět průdušek) a/nebo horečku.**

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	*na zasedání skupiny CMDh – září 2016*
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	*29. října 2016*
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	*28. prosince 2016*