

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 získané po uvedení přípravku na trh, data z klinických hodnocení a publikovanou literaturu. Výbor PRAC došel k závěru, že kauzální vztah mezi použitím bendamustinu a výskytem eozinofilie a systémovými příznaky (DRESS), kopřivkou, stejně jako pneumonitidou a plicním alveolárním krvácením není možné vyloučit, a proto jsou informace o přípravku aktualizovány tak, aby odrážely tyto nežádoucí účinky s frekvencí není známo, časté a není známo. Kromě toho byl bod 4.4 aktualizován tak, aby odrážel informace o DRESS s dalšími pokyny pro pacienty.

Navíc, na základě hlášení infekcí vyvolaných *Pneumocystis*, výbor PRAC považuje za nezbytné aktualizovat bod 4.4 souhrnu údajů o přípravku (SmPC) doporučením, aby u pacientů s nízkým počtem CD4 T-buněk byla zvážena antimikrobiální profylaxe proti *Pneumocystis* (např. trimethoprim-sulfamethoxazol).

Příbalová informace byla patřičně aktualizována.

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 ~~přeskrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Upozornění je třeba upravit následujícím způsobem:

Infekce

Při aplikaci bendamustin-hydrochloridu se vyskytly případy závažných a fatálních infekcí, včetně bakteriálních (sepsy, pneumonie) a oportunních infekcí, jako je pneumonie způsobená *Pneumocystis jirovecii* (PJP), virus varicella zoster (VZV) a cytomegalovirus (CMV). Léčba bendamustin-hydrochloridem může způsobit déletrvající lymfocytopenii (< 600/μl) a nízký počet CD4-pozitivních T-buněk (T-helper buněk) (< 200/μl), které mohou přetrvávat minimálně 7-9 měsíců po ukončení léčby. Lymfocytopenie a vyčerpání CD4-pozitivních T-buněk jsou výraznější, pokud je bendamustin kombinovaný s rituximabem. Pacienti s lymfopenií a nízkým počtem CD4-pozitivních T-buněk jsou po léčbě bendamustin-hydrochloridem náchylnější k (oportunním) infekcím. **V případě nízkého počtu CD4-pozitivních T-buněk (< 200/μl) je třeba zvážit profylaxi pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* (PJP). Všichni** Pacienti mají ~~proto~~ být v průběhu léčby sledováni pro případ respiračních potíží a symptomů. Pacienty je třeba poučit, aby neprodleně hlásili nové známky infekce, včetně horečky nebo respiračních symptomů. V případě příznaků (oportunních) infekcí je třeba zvážit vysazení bendamustin-hydrochloridu.

Kožní reakce

Byly hlášeny četné kožní reakce, mezi nimi vyrážka, ~~toxické kožní reakce~~ **závažné kožní reakce** a bulózní exantém. Při používání bendamustin-hydrochloridu byly zaznamenány případy Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), ~~a toxické epidermální nekrolýzy (TEN)~~ **a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)**, některé z nich fatální. **Pacienti mají být předepisujícími lékaři poučeni o příznacích těchto reakcí a mají být informováni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se tyto příznaky objeví.** Některé z těchto případů nastaly při podání bendamustin-hydrochloridu v kombinaci s dalšími protinádorovými látkami, takže přesný vztah je nejistý. (...)

- Bod 4.8

Je třeba přidat následující nežádoucí účinek do třídy orgánových systémů (SOC) Poruchy kůže a podkožní tkáně s frekvencí není známo:

- **Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)**

Je třeba přidat následující nežádoucí účinek do třídy orgánových systémů (SOC) Poruchy kůže a podkožní tkáně s frekvencí časté:

- **Kopřivka**

Je třeba přidat následující nežádoucí účinek do třídy orgánových systémů (SOC) Respirační, hrudní a mediastinální poruchy s frekvencí není známo:

- **Pneumonitis**
- **Plicní alveolární krvácení**

Příbalová informace

- Bod 4. Možné nežádoucí účinky

Frekvence časté:

- **svědivá vyrážka (kopřivka)**

Frekvence není známo:

- **zánět plic**
- **krvácení z plic**

Obráťte se na svého lékaře nebo vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků (frekvence není známa):

Závažné kožní vyrážky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Mohou se projevit jako načervenalé terčovité nebo kruhové skvrny, často s puchýři uprostřed, na trupu, odlupování kůže, vředy v ústech, krku, nosu, na pohlavních orgánech a očích, a mohou jim předcházet horečka a příznaky podobné chřipce.

Rozsáhlá vyrážka, vysoká tělesná teplota, zvětšené lymfatické uzliny a poškození dalších tělesných orgánů (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, která je také známá jako DRESS nebo syndrom přecitlivělosti na léky).

Bylo hlášeno malé množství případů těžkých kožních reakcí (Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza). Vztah těchto případů k přípravku Levact není jasný.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh - září 2017
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	28. října 2017
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	27. prosince 2017