

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за
употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за бендамустинов хидрохлорид, научните заключения са, както следва:

С оглед на наличните данни от клинични изпитвания относно прогресивна мултифокална енцефалопатия (ПМЛ) при пациенти, лекувани с бендамустин в комбинация с други вещества, включително в някои случаи близка времева връзка, и с оглед на правдоподобния механизъм на действие PRAC счита, че причинно-следствената връзка между бендамустин и ПМЛ е най-малкото възможно да съществува . PRAC заключава, че продуктовата информация за продукти, съдържащи бендамустин, трябва да се измени по съответния начин.

С оглед на времевата връзка, правдоподобния механизъм на действие и тежестта на ПМЛ PRAC заключава, че трябва да се включи предупреждение в точка 4.4 на КХП. Продуктовата информация за продукти, съдържащи бендамустинов хидрохлорид, трябва да се измени по съответния начин.

С оглед на наличните данни от две клинични проучвания относно немеланомен кожен карцином при пациенти, лекувани с терапевтични схеми, съдържащи бендамустин, включително в някои случаи близка времева връзка, и с оглед на правдоподобния механизъм на действие PRAC счита, че причинно-следствената връзка между бендамустинов хидрохлорид и немеланомните кожни карциноми е най-малкото възможно да съществува . PRAC заключава, че продуктовата информация за продукти, съдържащи бендамустинов хидрохлорид, трябва да се измени по съответния начин.

Точка 4.4 на КХП следва да се актуализира, за да се добави предупреждение относно ПМЛ и немеланомен кожен карцином. Листовката се актуализира по съответния начин.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за бендамустинов хидрохлорид CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) бендамустинов хидрохлорид, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи бендамустинов хидрохлорид, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтритият текст е **задраскан**):

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4.

Трябва да се добави предупреждение за изменение, както следва:

Инфекции

Наблюдавани са сериозни и летални инфекции с бендамустинов хидрохлорид, включително бактериални (сепсис, пневмония) и опортюнистични инфекции като пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PJP), варицела зостер вирус (VZV) и цитомегаловирус (CMV).

Съобщава се за случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), включително с летален изход, след употребата на бендамустин най-вече в комбинация с ритуксимаб или обинутузумаб. Лечението с бендамустинов хидрохлорид може да причини продължителна лимфоцитопения (< 600/μl) и нисък брой (< 200/μl) на CD4-положителните Т-клетки (Т-хелперни клетки) за поне 7–9 месеца след приключване на лечението.

Лимфоцитопенията и изчерпването на CD4-положителните Т-клетки са по-изразени, когато бендамустин се комбинира с ритуксимаб. Пациентите с лимфопения и нисък брой на CD4-положителните Т-клетки са по-податливи към (опортюнистични) инфекции след лечение с бендамустинов хидрохлорид. В случай на нисък брой на CD4-положителните Т-клетки (< 200/μl), трябва да се има предвид профилактика за пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PJP). Всички пациенти трябва да се проследяват за респираторни признаци и симптоми по време на цялото лечение. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават незабавно за нови признаци на инфекция, включително висока температура или респираторни симптоми. Трябва да се има предвид преустановяването на бендамустинов хидрохлорид при наличие на признаци на (опортюнистични) инфекции.

Да се има предвид ПМЛ при диференциалната диагноза при пациенти с новооткрити или влошаващи се неврологични, когнитивни или поведенчески признаци или симптоми. Ако има съмнение за ПМЛ, трябва да се предприемат подходящи диагностични оценки и лечението да се преустанови, докато ПМЛ не бъде изключена.

Трябва да се добави предупреждение, както следва:

Немеланомен рак на кожата

В клинични проучвания се наблюдава повишен риск от немеланомен рак на кожата карциноми (базалноклетъчен карцином и плоскоклетъчен карцином) при пациенти, лекувани с терапии, съдържащи бендамустин. Препоръчва се периодичен кожен преглед за всички пациенти, особено за онези, при които има рискови фактори за рак на кожата.

Листовка

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете [име на продукта]

Предупреждения и предпазни мерки

Във всеки момент по време на лечението или след него съобщете незабавно на Вашия лекар, ако забележите или друг човек забележи при Вас: загуба на паметта, затруднения в мисленето, затруднено ходене или загуба на зрение – тези признаци е възможно да се дължат на много рядка, но сериозна мозъчна инфекция, която може да бъде фатална (прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия или ПМЛ).

Свържете се с Вашия лекар, ако забележите съмнителни промени по кожата, тъй като може да има повишен риск от определени типове рак на кожата (немеланомен кожен карцином) при употребата на това лекарство.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	септември 2020 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	1 ноември 2020 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	31 декември 2020 г.