

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a bendamuszтин- hidrokloridra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A multifocalis progresszív leukoencephalopathiában (MPL) szenvedő, a bendamuszтин és más anyagok kombinációjával kezelt betegekkel kapcsolatban rendelkezésre álló, klinikai vizsgálatokból származó adatok alapján, ideértve olyan eseteket is, amelyekben szoros időbeli összefüggés mutatkozott, valamint a valószínű hatásmechanizmus alapján a PRAC úgy véli, hogy a bendamuszтин és az MPL közötti okozati összefüggés fennállása legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra jutott, hogy a bendamuszтин-t tartalmazó termékek kísérőiratait ennek megfelelően kell módosítani.

Az időbeli viszony, a valószínű hatásmechanizmus és az MPL súlyossága alapján a PRAC úgy döntött, hogy egy figyelmeztetést kell beilleszteni az alkalmazási előírás 4.4 pontjába. A fentieknek megfelelően módosítani kell a bendamuszтин- hidrokloridot tartalmazó készítmények kísérőiratait is.

A nem melanóma típusú bőrrák miatt bendamuszтин alapú protokollal kezelt betegekről két klinikai vizsgálatból rendelkezésre álló adatok – köztük szoros időbeli összefüggést mutató esetek, valamint a valószínű hatásmechanizmus – alapján a PRAC úgy véli, hogy a bendamuszтин- hidroklorid és a nem melanóma típusú bőrrák között az ok-okozati összefüggés fennállása legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra jutott, hogy a bendamuszтин- hidrokloridot tartalmazó termékek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Módosítani kell az alkalmazási előírás 4.4 pontját, beillesztve egy figyelmeztetést az MPL-lel és a nem melanóma típusú bőrrákkal kapcsolatban. Ennek megfelelően kell módosítani a betegtájékoztatót is.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A bendamuszтин- hidrokloridra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a bendamuszтин- hidroklorid hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, bendamuszтин- hidrokloridot tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh azt javasolja, hogy az érintett tagállamok, igénylők és forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai megfelelően vegyék figyelembe a CMDh jelen állásfoglalását.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A bendamuszтин-hidroklorid hatóanyagú gyógyszerek kísérőiratainak vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg **aláhúzva és vastag betűvel kiemelve**, a törölt szöveg áthúzva):

Alkalmazási előírás

- 4.4. pont

Az egyik figyelmeztetést a következőképpen kell módosítani:

Fertőzések

Súlyos és fatális kimenetelű fertőzések történtek a bendamuszтин-hidrokloriddal kapcsolatban, beleértve a bakteriális (sepsis, pneumonia) és opportunista fertőzéseket, pl. *Pneumocystis jirovecii*-pneumonia (PJP), varicella-zoster vírust (VZV) és a citomegalovírust (CMV). **Bendamuszтин alkalmazása kapcsán – főként rituximabbal vagy obinutuzumabbal kombinált kezelésekkel összefüggésben – multifocalis progresszív leukoencephalopathia (MPL) esteit jelentették, köztük fatális kimenetelű eseteket is.** A bendamuszтин-hidrokloriddal való kezelés hosszú időn (a kezelés után legalább 7–9 hónapon át) tartó lymphocytopeniát (< 600/μl) és a CD4-pozitív T-sejtek (helper T-sejtek) alacsony számát (< 200/μl) okozhatja. A lymphocytopenia, valamint a CD4-pozitív T-sejtek depléciója erősebb, amikor a bendamusztinget rituximabbal kombinálják. Azok a betegek, akik lymphopeniában szenvednek, vagy alacsony náluk a CD4-pozitív T-sejtek száma, a bendamuszтин-hidrokloriddal való kezelés után fogékonyabbak az (opportunista) fertőzésekre. A CD4-pozitív T-sejtek alacsony száma (< 200/μl) esetén fontolóra kell venni a *Pneumocystis jirovecii*-pneumonia (PJP) profilaxisát. Minden betegnél figyelni kell a légúti jelekre és tünetekre a kezelés során. A betegeket arra kell utasítani, hogy mihamarabb jelezzék a fertőzés új jeleit, ideértve a lázat és a légúti panaszokat. (Opportunista) fertőzés jele esetén meg kell fontolni a bendamuszтин-hidrokloriddal való kezelés leállítását.

A differenciáldiagnosztika során gondoljon az MPL lehetőségére is olyan betegek esetében, akiknél új vagy súlyosbodó neurológiai, kognitív vagy viselkedésbeli jelek vagy tünetek észlelhetők. Ha felmerül az MPL gyanúja, a megfelelő diagnosztikai protokoll szerinti eljárást kell elvégezni, és a kezelést fel kell függeszteni az MPL kizárásáig.

A következő figyelmeztetést kell beilleszteni:

Nem melanóma típusú bőrrák

Klinikai vizsgálatokban a nem melanóma típusú bőrrák (bazálsejtes és laphámsejtes carcinoma) megnövekedett kockázatát észlelték bendamusztinget tartalmazó kezelésben részesült betegeknél. A bőr rendszeres vizsgálata javasolt minden betegnél, különösképpen azoknál, akiknél a bőrrák kockázati tényezői megállapíthatók.

Betegtájékoztató

2. Tudnivalók a [termék neve] szedése előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Azonnal keresse fel a kezelőorvosát, ha a kezelése alatt vagy az után bármikor a következők valamelyikét észleli (vagy más észleli Önnél ezeket): memóriazavar, a gondolkodás nehezítettsége, járási nehézség vagy látásvesztés, mert ezek egy nagyon ritka, de súlyos, akár halálos idegrendszeri fertőzés, a multifokális progresszív leukoencephalopathia (MPL) jelei lehetnek.

Forduljon orvosához, ha bármilyen gyanús elváltozást észlel a bőrén, mivel ezt a gyógyszert alkalmazva megnő bizonyos típusú bőrrákok (nem melanóma típusú bőrrákok) kialakulásának veszélye.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh-álláspont elfogadása:	2020. szeptemberi CMDh-ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2020. november 1.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2020. december 31.