

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za bendamustinklorid, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o progresivnoj multifokalnoj leukoencefalopatiji (PML) u bolesnika liječenih bendamustinom u kombinaciji s drugim tvarima iz kliničkih ispitivanja, uključujući u određenim slučajevima blisku vremensku povezanost, i uzimajući u obzir plauzibilan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročna povezanost između bendamustina i PML-a barem razumna mogućnost. PRAC smatra da je u skladu s time potrebno izmijeniti i dopuniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže bendamustin.

S obzirom na vremensku povezanost, plauzibilan mehanizam djelovanja i težinu PML-a, PRAC smatra da je potrebno dodati upozorenje u dijelu 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka. U skladu s time potrebno je izmijeniti i dopuniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže bendamustinklorid.

S obzirom na dostupne podatke o nemelanomskom raku kože u bolesnika liječenih režimom koji je sadržavao bendamustin iz dva klinička ispitivanja, uključujući u određenim slučajevima blisku vremensku povezanost, i uzimajući u obzir plauzibilan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročna povezanost između bendamustinklorida i nemelanomskog raka kože barem razumna mogućnost. PRAC smatra da je u skladu s time potrebno izmijeniti i dopuniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže bendamustinklorid.

Ažuriranje dijela 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka dodavanjem upozorenja o PML-u i nemelanomskom raku kože. Uputa o lijeku ažurira se u skladu s time.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za bendamustinklorid, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) bendamustinklorid nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene procjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže bendamustinklorid trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Preporučuju se sljedeće izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže djelatnu tvar bendamustinklorid (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~preertan~~):

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Upozorenje treba izmijeniti kako slijedi:

Infekcije

Kod primjene bendamustinklorida pojavile su se ozbiljne i smrtonosne infekcije, uključujući bakterijske (sepsa, pneumonija) i oportunističke infekcije kao što je pneumonija uzrokovana s *Pneumocystis jiroveci* (PJP), infekcija varicella zoster virusom (VZV) i infekcija citomegalovirusom (CMV). **Prijavljeni su slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), uključujući smrtonosne, nakon primjene bendamustina uglavnom u kombinaciji s rituksimabom ili obinutuzumabom.** Liječenje bendamustinkloridom može uzrokovati produljenu limfocitopeniju (< 600/ μ l) i smanjen broj CD4-pozitivnih T-stanica (pomagačke T-stanice) (< 200/ μ l) barem 7-9 mjeseci nakon završetka liječenja. Limfocitopenija i deplecija CD4-pozitivnih T-stanica su izraženije kada se bendamustin kombinira s rituksimabom. Bolesnici s limfopenijom i smanjenim brojem CD4-pozitivnih T-stanica su nakon liječenja bendamustinkloridom osjetljiviji na (oportunističke) infekcije. U slučaju smanjenog broja CD4-pozitivnih T-stanica (< 200/ μ l), treba uzeti u obzir profilaksu pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jiroveci* (PJP). Sve bolesnike je tijekom liječenja potrebno nadzirati na znakove i simptome respiratornih bolesti. Bolesnike je potrebno savjetovati da odmah prijave nove znakove infekcije, uključujući vrućicu i simptome respiratornih bolesti. Ukoliko se pojave znakovi (oportunističkih) infekcija potrebno je razmotriti prekid liječenja bendamustinkloridom.

Vodite računa o PML-u pri razmatranju diferencijalne dijagnoze u bolesnika s novim ili pogoršanim neurološkim, kognitivnim ili bihevioralnim znakovima ili simptomima. Ako se sumnja na PML, potrebno je provesti odgovarajuću dijagnostičku procjenu, a liječenje privremeno prekinuti dok se ne isključi PML.

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Nemelanomski rak kože

U kliničkim ispitivanjima, zapažen je povećan rizik od nemelanomskog raka kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom pločastih stanica) u bolesnika liječenih terapijama koje su sadržavale bendamustin. Preporučuje se redovit pregled kože kod svih bolesnika, a naročito kod onih s rizičnim čimbenicima za rak kože.

Uputa o lijeku

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati [naziv lijeka]

Upozorenja i mjere opreza

U bilo kojem trenutku tijekom ili nakon liječenja, hitno obavijestite svog liječnika ako zamijetite ili netko zamijeti na vama: gubitak pamćenja, poteškoće s razmišljanjem, poteškoće s hodanjem ili gubitak vida - to može biti prouzročeno vrlo rijetkom, ali ozbiljnom infekcijom mozga koja može biti smrtonosna (progresivna multifokalna leukoencefalopatija ili PML).

Obratite se liječniku ako primijetite bilo kakve sumnjive promjene na koži jer može postojati povećani rizik od određenih vrsta raka kože (nemelanomski rak kože) uz primjenu ovog lijeka.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u rujnu 2020.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	1. studenog 2020.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	31. prosinca 2020.