

## **Anness I**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet)  
għat-Tqeghid fis-Suq**

## **Konkluzjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal bendamustine hydrochloride, il-konkluzjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Fid-dawl tad-data disponibbli mill-provi kliniċi dwar l-enċefalopatija multifokali progressiva (PML, progressive multifocal encephalopathy) f'pazjenti ttrattati b'bendamustine flimkien ma' sustanzi oħrajn, inkluż f'xi każijiet relazzjoni temporali mill-qrib u fid-dawl ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawżibbli, il-PRAC jikkunsidra li tal-inqas ir-relazzjoni kawżali bejn bendamustine u PML hija possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti li fihom bendamustine għandha tiġi emendata kif xieraq.

Fid-dawl tar-relazzjoni temporali, il-mekkaniżmu ta' azzjoni plawżibbli u s-severità tal-PML, il-PRAC ikkonkluda li għandha tiġi inkluża twissija f'sezzjoni 4.4 tal-SmPC. L-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti li fihom bendamustine hydrochloride għandha tiġi emendata kif xieraq.

Fid-dawl tad-data disponibbli minn żewġ studji kliniċi dwar kanċer tal-ġilda li ma jkunx melanoma f'pazjenti ttrattati b'korsijiet li fihom bendamustine, inkluż f'xi każijiet relazzjoni temporali mill-qrib, u fid-dawl ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawżibbli, il-PRAC jikkunsidra li tal-inqas ir-relazzjoni kawżali bejn bendamustine hydrochloride u kanċers tal-ġilda li ma jkunx melanoma hija possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti li fihom bendamustine hydrochloride għandha tiġi emendata kif xieraq.

Aġġornament ta' sezzjoni 4.4 tal-SmPC biex tiżdied twissija dwar il-PML u kanċer tal-ġilda li ma jkunx melanoma. Il-Fuljett ta' tagħrif jiġi aġġornat kif xieraq.

Is-CMDh jaqbel mal-konkluzjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq**

Abbażi tal-konkluzjonijiet xjentifiċi għal bendamustine hydrochloride is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom bendamustine hydrochloride mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti taht l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom bendamustine hydrochloride huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma sugġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li li l-Istati Membri kkonċernati u l-applikant/id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq jikkunsidraw din il-pożizzjoni tas-CMDh kif xieraq.

## **Anness II**

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

Il-bidliet li ġejjin għall-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom is-sustanza attiva bendamustine hydrochloride huma rakkomandati (test ġdid **sottolinjat u b'tipa grassa**, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~):

## Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.4

Twissija għandha tiġi emendata kif ġej:

### Infezzjonijiet

Infezzjonijiet serji u fatali sehhew b'bendamustine hydrochloride, li jinkludu infezzjonijiet batterjali (sepsis, pnemonja) u infezzjonijiet opportunistiċi bħal pnemonja minn Pnevmoċistite jirovecii (PJP), varicella zoster virus (VZV) u cytomegalovirus (CMV). **Każijiet ta' lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy) inklużi whud fatali ġew irrappurtati wara l-użu ta' bendamustine prinċipalment flimkien ma' rituximab jew obinutuzumab.** It-trattament b'bendamustine hydrochloride jista' jikkawża limfoċitopenija fit-tul (< 600/ $\mu$ l) u għadd baxx ta' ċelluli T pożittivi għal CD4 (ċelluli T-helper) (< 200/ $\mu$ l) għal mill-inqas 7-9 xhur wara li jintemm it-trattament. Limfoċitopenija u t-tnaqqis ta' ċelluli T pożittivi għal CD4 ikunu aktar qawwija meta bendamustine jiġi kombinat ma' rituximab. Pazjenti b'limfopenija u għadd baxx ta' ċelluli T pożittivi għal CD4 wara t-trattament b'bendamustine hydrochloride huma aktar suxxettibbli għal infezzjonijiet (opportunistiċi). F'każ ta' għadd baxx ta' ċelluli T pożittivi għal CD4 (< 200/ $\mu$ l) għandha tiġi kkunsidrata profilassi ta' pnemonja minn Pnevmoċistite jirovecii (PJP). Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi respiratorji matul il-perjodu kollu tat-trattament. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrapportaw sintomi ġodda ta' infezzjoni immedjatament, li jinkludu deni jew sintomi respiratorji. It-twaqqif ta' bendamustine hydrochloride għandu jiġi kkunsidrat jekk ikun hemm sinjali ta' infezzjonijiet (opportunistiċi).

**Ikkunsidra l-PML fid-dijanjozi differenzjali f'pazjenti b'sinjali jew sintomi newroloġiċi, konjittivi jew komportamentali ġodda jew li jaggravaw. Jekk tkun issuspettata PML, għandhom jitwettqu l-evalwazzjonijiet dijanjostiċi x-xierqa u t-trattament għandu jitwaqqaf sakemm tiġi eskluża l-PML.**

Twissija għandha tizdied kif ġej:

### **Kanċer tal-ġilda li ma jkunx melanoma**

**Fl-istudji kliniċi, ġie osservat riskju mizjud ta' kanċers tal-ġilda li ma jkunx melanoma (karċinoma taċ-ċelluli tal-baži u karċinoma taċ-ċelluli skwamużi) f'pazjenti ttrattati b'terapiji li fihom bendamustine. Hu rakkomandat li jsir eżami perjodiku tal-ġilda lill-pazjenti kollha, partikularment daww b'fatturi ta' riskju għal kanċer tal-ġilda.**

### Fuljett ta' Tagħrif

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu [Isem tal-Prodott Mediċinali]

### Twissijiet u prekawzjonijiet

**Fi kwalunkwe mument matul jew wara t-trattament tiegħek, għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk tinnota jew xi hadd jinnota li qiegħed/qiegħda: tinsa hafna, issibha bi tqila biex tahseb, issibha bi tqila biex timxi jew tesperjenza telf tal-vista – dawn jistgħu jkunu minhabba infezzjoni tal-mohħ rari hafna iżda serja li tista' tkun fatali (lewkoencefalopatija multifokali progressiva jew PML).**

**Ikkuntattja lit-tabib tieghek jekk tinnota xi tibdil suspettuz fil-ġilda ghax jista' jkun hemm riskju oghla ta' ċerti tipi ta' kanċer tal-ġilda (kanċer tal-ġilda li ma jkunx melanoma) bl-użu ta' din il-mediċina.**

### **Anness III**

**Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni**

**Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni**

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Settembru 2020
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	1 ta' Novembru 2020
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	31 ta' Dicembru 2020