

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących chlorowodoru bendamustyny, wnioski naukowe są następujące:

Na podstawie dostępnych danych na temat postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. progressive multifocal encephalopathy) u pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych bendamustyną w skojarzeniu z innymi substancjami, w tym występującym w niektórych przypadkach bliskim związkiem czasowym oraz danych dotyczących prawdopodobnego mechanizmu działania, komitet PRAC uznaje za co najmniej uzasadnioną możliwość występowania związku przyczynowego między stosowaniem bendamustyny i PML. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających bendamustynę należy odpowiednio zmienić.

W związku z występowaniem związku czasowego, prawdopodobnego mechanizmu działania oraz ciężkością PML, komitet PRAC uznał, że w punkcie 4.4 ChPL należy dodać ostrzeżenie. Druki informacyjne produktów zawierających chlorowoderek bendamustyny należy odpowiednio zmienić.

Na podstawie dostępnych danych na temat nieczerniakowego raka skóry u pacjentów leczonych według stosowanych w dwóch badaniach klinicznych schematów leczenia, obejmujących bendamustynę, oraz w związku z występowaniem w niektórych przypadkach bliskiego związku czasowego, a także z prawdopodobnym mechanizmem działania, komitet PRAC uznaje za co najmniej uzasadnioną możliwość występowania związku przyczynowego między stosowaniem chlorowodoru bendamustyny i nieczerniakowym rakiem skóry. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających chlorowoderek bendamustyny należy odpowiednio zmienić.

Konieczna jest aktualizacja punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia na temat PML i nieczerniakowego raka skóry. Ulotkę dla pacjenta należy odpowiednio zaktualizować.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących chlorowodoru bendamustyny grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną chlorowoderek bendamustyny pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające chlorowoderek bendamustyny są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zaleca się wprowadzenie następujących zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających substancję czynną – chlorowoderek bendamustyny (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~):

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Ostrzeżenie należy zmienić w następujący sposób:

Zakażenia

U pacjentów przyjmujących chlorowoderek bendamustyny występowały ciężkie i kończące się zgonem zakażenia, w tym bakteryjne (posocznica, zapalenie płuc), a także zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (PJP), zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella-zoster virus*, VZV) oraz zakażenie wirusem cytomegalii (*Cytomegalovirus*, CMV). **Po zastosowaniu bendamustyny, głównie w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem, donoszono o przypadkach postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML), w tym zakończonych zgonem.** Leczenie chlorowodorkiem bendamustyny może powodować przedłużającą się limfopenię (< 600/μl) oraz zmniejszenie (< 200/μl) liczby limfocytów T CD4+ (limfocyty Th) przez co najmniej 7–9 miesięcy po zakończeniu leczenia. Limfopenia i zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+ są bardziej widoczne, gdy chlorowoderek bendamustyny jest podawany z rytuksymabem. Pacjenci z limfopenią i (lub) zmniejszoną liczbą limfocytów T CD4+, po leczeniu chlorowodorkiem bendamustyny, są bardziej podatni na zakażenia (oportunistyczne). Jeśli u pacjenta występuje mała liczba komórek T CD4+ (< 200/μl), należy rozważyć zapobieganie zapaleniu płuc wywołanemu *Pneumocystis jirovecii* (PJP, ang. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia). Dlatego podczas leczenia bendamustyną należy obserwować, czy u pacjenta nie występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy ze strony układu oddechowego. Należy pouczyć pacjenta o konieczności niezwłocznego zgłaszania nowych objawów zakażenia, w tym gorączki lub objawów ze strony układu oddechowego. Jeśli wystąpią objawy zakażeń (oportunistycznych), należy rozważyć przerwanie podawania chlorowodorku bendamustyny.

Rozpoznanie PML należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów z nowymi lub pogarszającymi się podmiotowymi lub przedmiotowymi objawami neurologicznymi, poznawczymi lub behawioralnymi. W przypadku podejrzenia PML należy przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne i wstrzymać leczenie do momentu upewnienia się, że PML nie występuje.

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Nieczerniakowy rak skóry

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko nieczerniakowych raków skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy) u pacjentów, u których stosowano leczenie obejmujące bendamustynę. U każdego pacjenta, zwłaszcza z czynnikami ryzyka raka skóry, zaleca się okresowe badanie skóry.

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku [nazwa produktu]

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli w dowolnym momencie w trakcie lub po zakończeniu leczenia u pacjenta zaobserwuje się następujące objawy: utrata pamięci, problemy z myśleniem, trudności z chodzeniem lub utrata wzroku — mogą być one spowodowane bardzo

rzadkim, ale ciężkim zakażeniem mózgu (postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia, PML), co może być śmiertelne.

W razie zaobserwowania jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych, należy skontaktować się z lekarzem, ze względu na zwiększone ryzyko pewnych rodzajów raka skóry (nieczerniakowy rak skóry) występujących podczas stosowania tego leku.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh we wrześniu 2020 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	1. listopada 2020 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	31. grudnia 2020 r.