

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru clorhidrat de bendamustină, concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile din studiile clinice privind encefalopatia multifocală progresivă (PML) la pacienții tratați cu bendamustină în combinație cu alte substanțe, care includ, în unele situații, o relație temporală apropiată și, un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că există cel puțin o posibilitate rezonabilă a unei relații cauzale între bendamustină și encefalopatia multifocală progresivă (PML). PRAC a concluzionat că informațiile despre produs privind produsele care conțin bendamustină trebuie modificate în consecință.

Având în vedere relația temporală, mecanismul de acțiune plauzibil și severitatea encefalopatiei multifocale progresive (PML), PRAC a concluzionat că trebuie inclus un avertisment în secțiunea 4.4 a RCP-ului. Informațiile despre produs privind produsele care conțin clorhidrat de bendamustină trebuie modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile privind cancerul de piele non-melanom la pacienții tratați cu bendamustină, bazate pe regimurile adoptate în două studii clinice, care includ, în unele situații, o relație temporală apropiată și, având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că există cel puțin o posibilitate rezonabilă a unei relații cauzale între clorhidratul de bendamustină și cancerul de piele non-melanom. PRAC a concluzionat că informațiile despre produs privind produsele care conțin clorhidrat de bendamustină trebuie modificate în consecință.

Se actualizează secțiunea 4.4 a RCP-ului, pentru a adăuga un avertisment privind encefalopatia multifocală progresivă (PML) și cancerul de piele non-melanom. Prospectul este actualizat în consecință.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru clorhidratul de bendamustină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin clorhidrat de bendamustină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin clorhidrat de bendamustină sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă statelor membre interesate și candidaților/deținătorilor autorizației de punere pe piață să acorde atenția cuvenită acestei poziții a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Se recomandă următoarele modificări ale informațiilor de produs privind produsele medicale care conțin substanța activă clorhidrat de bendamustină (textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este ~~tăiat~~):

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.4

Trebuie modificat avertismentul după cum urmează:

Infecții

Au apărut infecții grave și fatale cu clorhidrat de bendamustină, inclusiv infecții bacteriene (sepsis, pneumonie) și infecții oportuniste, cum ar fi pneumonia Pneumocystis jirovecii (PJP), virusul varicela zoster (VZV) și citomegalovirusul (CMV). **Au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (PML), inclusiv fatale, în urma utilizării bendamustinei, în principal în combinație cu rituximab sau obinutuzumab.** Tratamentul cu clorhidrat de bendamustină poate determina o limfocitopenie prelungită (<600 / μ l) și un număr scăzut de celule T cu celule T pozitive (<200 / μ l) cel puțin 7-9 luni după terminarea tratamentului. Limfocitopenia și depleția celulelor T cu CD4 pozitiv sunt mai pronunțate atunci când bendamustina este combinată cu rituximab. Pacienții cu limfopenie și număr scăzut de celule T CD4 pozitive sunt mai sensibili la infecțiile (oportuniste) după tratamentul cu clorhidrat de bendamustină. În cazul unui număr scăzut de celule T CD4-pozitive (<200 / μ l), trebuie luată în considerare profilaxia împotriva pneumoniei Pneumocystis jirovecii (PJP). Prin urmare, toți pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome respiratorii de-a lungul tratamentului. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze cu promptitudine noi semne de infecție, inclusiv febră sau simptome respiratorii. Întreruperea tratamentului cu clorhidrat de bendamustină trebuie luată în considerare dacă există semne de infecții (oportuniste).

Encefalopatia multifocală progresivă (PML) trebuie luată în considerare la diagnosticarea diferențială a pacienților cu semne sau simptome neurologice, cognitive sau comportamentale noi sau agravate. Dacă se suspectează encefalopatia multifocală progresivă (PML), trebuie efectuate evaluările de diagnosticare corespunzătoare, iar tratamentul trebuie suspendat până când se exclude encefalopatia multifocală progresivă (PML).

Trebuie adăugat un avertisment după cum urmează:

Cancer de piele non-melanom

În studiile clinice, s-a observat un risc crescut de cancer de piele non-melanom (carcinom bazocelular și carcinom cu celule scuamoase) la pacienții care au urmat terapii cu bendamustină. Se recomandă efectuarea de examinări periodice ale pielii la toți pacienții, în special la cei cu factori de risc pentru cancerul de piele.

Prospect

2. Ce trebuie să știți înainte să luați [Denumirea produsului]

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă observați sau dacă o altă persoană observă următoarele la dvs., în orice moment, în timpul sau după finalizarea tratamentului: pierderea memoriei, probleme de gândire, dificultăți la mers sau pierderea vederii – acestea pot fi cauzate de o infecție foarte rară, dar foarte gravă, în creier, care poate fi fatală (leucoencefalopatia multifocală progresivă sau PML).

Adresați-vă medicului dacă observați orice modificări suspecte la nivelul pielii, deoarece există riscul crescut de apariție a anumitor tipuri de cancer de piele (cancerul de piele non-melanom) asociat cu utilizarea acestui medicament.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh în septembrie 2020
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	1 noiembrie 2020
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	31 decembrie 2020