

## **Príloha I**

**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**

## **Vedecké závery**

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre bendamustíniumchlorid sú vedecké závery nasledovné:

Na základe dostupných údajov z klinických skúšaní týkajúcich sa progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) u pacientov liečených bendamustínom v kombinácii s inými látkami, vrátane blízkej časovej súvislosti v niektorých prípadoch, a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku, považuje PRAC kauzálnu súvislosť medzi bendamustínom a PML minimálne za primerane možnú. PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich bendamustín sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

Vzhľadom na časovú súvislosť, pravdepodobný mechanizmus účinku a závažnosť PML dospel PRAC k záveru, že do časti 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku je potrebné pridať upozornenie. Informácie o liekoch obsahujúcich bendamustíniumchlorid sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

Na základe dostupných údajov z dvoch klinických štúdií týkajúcich sa nemelanómovej rakoviny kože u pacientov liečených režimami obsahujúcimi bendamustín, vrátane blízkej časovej súvislosti v niektorých prípadoch, a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku, považuje PRAC kauzálnu súvislosť medzi bendamustíniumchloridom a nemelanómovou rakovinou kože minimálne za primerane možnú. PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich bendamustíniumchlorid sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

Má sa aktualizovať časť 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku pridaním upozornenia týkajúceho sa PML a nemelanómovej rakoviny kože. Písomná informácia pre používateľa sa má zodpovedajúcim spôsobom aktualizovať.

Koordináčna skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

## **Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**

Na základe vedeckých záverov pre bendamustíniumchlorid je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) bendamustíniumchlorid je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospelá k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce bendamustíniumchlorid, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

## **Príloha II**

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)**

Do príslušných častí informácií o liekoch obsahujúcich bendamustíniumchlorid majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~):

### Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Upozornenie sa má upraviť nasledovne:

#### Infekcie

Pri liečbe bendamustíniumchloridom sa vyskytli závažné a fatálne infekcie vrátane bakteriálnych (sepsa, pneumónia) a oportúnnych infekcií, ako je pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* (PJP), vírus varicella zoster (VZV) a cytomegalovírus (CMV). **Po použití bendamustínu, najmä v kombinácii s rituximabom alebo obinutuzumabom, boli hlásené prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) vrátane prípadov so smrteľnými následkami.** Liečba bendamustínchloridom môže spôsobiť dlhodobú lymfocytopeniu (< 600/μl) a nízky počet CD4- pozitívnych T-buniek (T-pomocných buniek) (< 200/μl) po dobu najmenej 7 – 9 mesiacov po ukončení liečby. Lymfocytopenia a znížený počet CD4- pozitívnych T-buniek sú výraznejšie, ak sa bendamustín používa v kombinácii s rituximabom. Pacienti s lymfopeniou a nízkym počtom CD4- pozitívnych T-buniek po liečbe bendamustíniumchloridom sú náchylnejší na (oportúnne) infekcie. V prípade nízkeho počtu CD4- pozitívnych T-buniek (< 200/μl) sa musí zvážiť profylaxia pneumónie vyvolanej *Pneumocystis jirovecii* (PJP). Všetci pacienti majú byť počas liečby sledovaní kvôli výskytu respiračných prejavov a symptómov. Pacientom je potrebné odporučiť, aby okamžite hlásili nové príznaky infekcie, vrátane horúčky alebo respiračných symptómov. Ukončenie podávania bendamustíniumchloridu sa má zvážiť, ak sa vyskytnú prejavy (oportúnnych) infekcií.

**U pacientov s novými alebo zhoršujúcimi sa neurologickými, kognitívnymi alebo behaviorálnymi prejavmi alebo príznakmi sa má pri diferenciálnej diagnostike zvážiť PML. V prípade podozrenia na PML je potrebné uskutočniť príslušné diagnostické vyšetrenia a prerušiť liečbu až do vylúčenia PML.**

Má sa pridať nasledujúce upozornenie:

#### Nemelanómová rakovina kože

**V klinických štúdiách bolo u pacientov liečených bendamustínom pozorované zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (karcinóm bazálnych a skvamózných buniek). U všetkých pacientov, ale najmä u pacientov s rizikovými faktormi pre vznik rakoviny kože, sa odporúčajú pravidelné vyšetrenia kože.**

#### Písomná informácia pre používateľa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> <názov lieku>

#### Upozornenia a opatrenia

**Kedykoľvek počas liečby alebo po ukončení liečby informujte svojho lekára, ak spozorujete alebo niekto spozoruje u vás: stratu pamäte, problémy s myslením, ťažkosti s chôdzou alebo stratu zraku – tieto príznaky môžu byť spôsobené veľmi zriedkavou ale veľmi závažnou infekciou mozgu, ktorá môže byť smrteľná (progresívna multifokálna leukoencefalopatia alebo PML).**

**Ak spozorujete akékoľvek podozrivé zmeny na koži, kontaktujte svojho lekára, pretože pri používaní tohto lieku môže existovať zvýšené riziko vzniku určitých typov rakoviny kože (nemelanómová rakovina kože).**

### **Príloha III**

**Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska**

## Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh september 2020
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	1. november 2020
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	31. december 2020