

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet
z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za bendamustinijev klorid so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na podatke, ki so iz kliničnih preskušanj na voljo za progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML) pri bolnikih, zdravljenih z bendamustinom v kombinaciji z drugimi učinkovinami, v nekaterih primerih vključno z bližnjim časovnim razmerjem, in glede na verjetni mehanizem delovanja, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med bendamustinom in PML-jem vsaj razumno mogoča. Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo bendamustin, ustrezno spremeniti.

Glede na časovno razmerje, verjetni mehanizem delovanja in resnost PML-ja je odbor PRAC sklenil, da je treba v poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila vključiti opozorilo. Informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo bendamustinijev klorid, je treba ustrezno spremeniti.

Glede na podatke, ki so iz dveh kliničnih študij na voljo za nemelanomskega raka kože pri bolnikih, zdravljenih z režimi, ki vključujejo bendamustin, v nekaterih primerih vključno z bližnjim časovnim razmerjem, in glede na verjetni mehanizem delovanja, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med bendamustinijevim kloridom in nemelanomskim rakom kože vsaj razumno mogoča. Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo bendamustinijev klorid, ustrezno spremeniti.

V poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila je treba dodati opozorilo glede PML-ja in nemelanomskega raka kože. Navodilo za uporabo se ustrezno posodobi.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za bendamustinijev klorid skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) bendamustinijev klorid, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo bendamustinijev klorid, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelj/imetniki dovoljenj za promet z zdravili ustrezno upoštevajo to stališče skupine CMDh.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Naslednje spremembe informacij o zdravilu se priporočajo za zdravila, ki vsebujejo učinkovino bendamustinijev klorid (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je **prečrtano**):

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Opozorilo je treba spremeniti kot sledi:

Okužbe

Pri uporabi bendamustinijevega klorida so se pojavile resne in smrtno nevarne okužbe, vključno z bakterijskimi (sepsa, pljučnica) in oportunističnimi okužbami, kot so pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (PJP), virus varicella zoster (VVZ) in citomegalovirus (CMV). **Po uporabi bendamustina (v glavnem v kombinaciji z rituksimabom ali obinutuzumabom) so poročali o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), vključno s smrtnimi primeri.** Zdravljenje z bendamustinijevim kloridom lahko povzroči podaljšano limfocitopenijo (< 600 μ l) in nizko število CD4-pozitivnih celic T (T-celice pomagalke) (< 200 μ l) za vsaj 7–9 mesecev po zaključku zdravljenja. Limfocitopenija in izčrpavanje CD4-pozitivnih celic T je bolj izrazito, ko je bendamustin kombiniran z rituksimabom. Bolniki z limfopenijo in nizkim številom CD4-pozitivnih celic T so po zdravljenju z bendamustinijevim kloridom dovzetnejši za (oportunistične) okužbe. V primeru nizkega števila celic CD4-pozitivnih T (< 200 μ l) je treba razmisliti o profilaksi za pljučnico, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (PJP). Vsem bolnikom je treba ves čas zdravljenja spremljati respiratorne znake in simptome. Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poročajo o morebitnih novih znakih okužbe, vključno s povišano telesno temperaturo ali respiratornimi simptomi. Premisliti je treba o prekinitvi zdravljenja z bendamustinijevim kloridom, če se pojavijo znaki (oportunistične) okužbe.

Pri diferencialni diagnozi bolnikov z novimi ali poslabšanimi nevrološkimi, kognitivnimi ali vedenjskimi znaki ali simptomi je treba upoštevati verjetnost PML. Če obstaja sum na PML, je treba opraviti ustrezne diagnostične ocene, zdravljenje pa prekiniti, dokler se PML ne izključi.

Opozorilo je treba dodati tako:

Nemelanomski rak kože

V kliničnih študijah so pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje, ki je vključevalo bendamustin, opazili povečano tveganje za nastanek nemelanomskega raka kože (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom). Za vse bolnike, zlasti za tiste z dejavniki tveganja za nastanek kožnega raka, se priporoča redne preglede kože.

Navodilo za uporabo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [ime zdravila]

Opozorila in previdnostni ukrepi

Takoj obvestite zdravnika, če kadar koli med zdravljenjem ali po njem opazite oziroma nekdo drug pri vas opazi: izgubo spomina, težave pri razmišljanju, težave pri hoji ali izgubo vida – to so lahko znaki zelo redke, vendar hude možganske okužbe, ki je lahko smrtno nevarna (progresivna multifokalna levkoencefalopatija - PML).

Če opazite kakršne koli sumljive spremembe na koži, se obrnite na zdravnika, ker pri uporabi tega zdravila lahko obstaja povečano tveganje za določene vrste raka kože (nemelanomski rak kože).

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh septembra 2020
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	1. november 2020
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	31. december 2020