

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) bendamustin-hydrochloridu byly přijaty tyto vědecké závěry:

S ohledem na dostupné údaje z klinických studií ohledně rizika vzniku progresivní multifokální encefalopatie (PML) u pacientů léčených bendamustinem v kombinaci s jinými léčivými látkami, včetně některých případů, ve kterých byl pozorován těsný časový vztah, a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku došel výbor PRAC k závěru, že je příčinná souvislost mezi použitím bendamustinu a vznikem PML minimálně možná.

S ohledem na časový vztah, pravděpodobný mechanismus účinku a závažnost PML došel výbor PRAC k závěru, že do bodu 4.4 souhrnu údajů o přípravku musí být zahrnuto upozornění. Informace o přípravku u přípravků obsahujících bendamustin-hydrochlorid musí být odpovídajícím způsobem změněny.

S ohledem na dostupné údaje ze dvou klinických studií ohledně nemelanomových kožních karcinomů u pacientů léčených režimy obsahujícími bendamustin, včetně některých případů, ve kterých byl pozorován těsný časový vztah, a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku došel výbor PRAC k závěru, že je příčinná souvislost mezi použitím bendamustin-hydrochloridu a vznikem nemelanomových kožních karcinomů minimálně možná. Informace o přípravku u přípravků obsahujících bendamustin-hydrochlorid musí být odpovídajícím způsobem změněny.

Aktualizujte bod 4.4 souhrnu údajů o přípravku doplněním upozornění na riziko vzniku PML a nemelanomových kožních karcinomů. Příbalová informace se aktualizuje odpovídajícím způsobem.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se bendamustin-hydrochloridu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících bendamustin-hydrochlorid zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem bendamustin-hydrochloridu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Jsou doporučeny následující změny informací o přípravku pro léčivé přípravky obsahující léčivou látku bendamustin-hydrochlorid (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~):

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Upozornění je třeba změnit následujícím způsobem:

Infekce

Při aplikaci bendamustin-hydrochloridu se vyskytly případy závažných a fatálních infekcí, včetně bakteriálních (sepsy, pneumonie) a oportunních infekcí, jako je pneumonie způsobená *Pneumocystis jirovecii* (PJP), virus varicella zoster (VZV) a cytomegalovirus (CMV). **Byly hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), včetně fatálních, po použití bendamustinu zejména v kombinaci s rituximabem nebo obinutuzumabem.** Léčba bendamustin-hydrochloridem může způsobit dlouhotrvající lymfopenii (< 600/μl) a nízký počet CD4-pozitivních T-buněk (T-helper buněk) (< 200/μl), které mohou přetrvávat minimálně 7–9 měsíců po ukončení léčby. Lymfopenie a deplece CD4-pozitivních T-buněk jsou výraznější, pokud je bendamustin kombinovaný s rituximabem. Pacienti s lymfopenií a nízkým počtem CD-4 pozitivních T-buněk jsou po léčbě bendamustin-hydrochloridem náchylnější k (oportunním) infekcím. V případě nízkého počtu CD4-pozitivních T-buněk (< 200/μl) je třeba zvážit profylaxi pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* (PJP). Všichni pacienti mají být v průběhu léčby sledováni pro případ respiračních potíží a symptomů. Pacienty je třeba poučit, aby neprodleně hlásili nové známky infekce, včetně horečky nebo respiračních symptomů. V případě známek (oportunních) infekcí je třeba zvážit vysazení bendamustin-hydrochloridu.

U pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými, kognitivními nebo behaviorálními známkami nebo příznaky zvažte při diferenciální diagnóze PML. Vyskytne-li se podezření na PML, mají být provedena příslušná diagnostická hodnocení a léčba má být odložena, dokud nebude PML vyloučena.

Upozornění je třeba přidat následujícím způsobem:

Nemelanomové maligní nádorové onemocnění kůže

V klinických studiích bylo u pacientů s léčbou zahrnující bendamustin pozorováno zvýšené riziko nemelanomových maligních nádorových onemocnění kůže (bazocelulární karcinom a dlaždícobuněčný karcinom). U všech pacientů, zejména s rizikovými faktory maligního nádorového onemocnění kůže, se doporučuje provádět pravidelné vyšetření kůže.

Příbalová informace

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] používat

Upozornění a opatření

Kdykoli během léčby nebo po ní ihned informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte (nebo u Vás někdo zaznamená) následující: ztrátu paměti, potíže s myšlením, potíže při chůzi nebo ztrátu zraku – tyto příznaky mohou být způsobeny velmi vzácným, ale závažným infekčním onemocněním mozku, které může vést k úmrtí (progresivní multifokální leukoencefalopatie neboli PML).

Obratěte se na svého lékaře, zaznamenáte-li jakékoli podezřelé změny na kůži, protože s používáním tohoto léčivého přípravku může být spojeno zvýšené riziko určitých typů zhoubných nádorových onemocnění kůže (nemelanomové maligní nádorové onemocnění kůže).

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v září 2020
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	1. listopadu 2020
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	31. prosince 2020