

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport vedrørende PSUR'en/PSUR'erne for bendamustinhydrochlorid er de videnskabelige konklusioner følgende:

PRAC har gennemgået de tilgængelige sikkerhedsdata indberettet efter markedsføringen, publiceret litteratur samt data fra kliniske undersøgelser. Ud fra antallet af tilfælde over tid, den observerede tidsmæssige sammenhæng, bendamustins virkningsmekanisme, samt i nogle tilfælde fraværet af anden plausibel ætiologi, har PRAC konkluderet, at der er en årsagssammenhæng med hensyn til nedenstående bivirkninger: Opportunistiske infektioner (herunder herpes zoster, cytomegalovirus, hepatitis B), *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni, pancytopeni, knoglemarvsinsufficiens, hovedpine, svimmelhed, atrieflimren, Stevens-Johnson Syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN), nyresvigt, myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi.

I forbindelse med gennemgangen har PRAC også konkluderet, at det var nødvendigt at opdatere advarserne i produktresuméets punkt 4.4 vedrørende tumorlysesyndrom, opportunistiske infektioner og hudreaktioner. Der er desuden tilføjet en advarsel i punkt 4.4 vedrørende risikoen for reaktivering af hepatitis B.

Med udgangspunkt i de data, der er fremlagt i de gennemgåede PSUR'er, vurderer PRAC således, at de foreslåede ændringer i produktinformationen for lægemidler, der indeholder bendamustinhydrochlorid, er velbegrundede.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for bendamustinhydrochlorid er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder bendamustinhydrochlorid, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende bendamustinhydrochlorid allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelserne for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Punkt 4.4

Følgende nedenstående advarsel skal ændres:

Infektioner

~~Der er rapporteret infektioner, inklusiv lungebetændelse og blodforgiftning. I sjældne tilfælde har infektion medført hospitalsindlæggelse, septisk shock og død. Patienter med neutropeni og/eller lymfopeni efter behandling med bendamustinhydrochlorid er mere modtagelige for infektioner. Patienter med knoglemarvshæmning efter behandling med bendamustinhydrochlorid bør rådes til at kontakte en læge, hvis de har symptomer på infektion, inklusiv feber eller respirationssymptomer.~~ **Alvorlige og fatale infektioner er set ved brug af bendamustinhydrochlorid, herunder opportunistiske infektioner som f.eks. *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PJP), varicella zoster-virus (VZV) og cytomegalovirus (CMV).** **Patienterne skal overvåges for respiratoriske tegn og symptomer under hele behandlingen. Patienterne skal have at vide, at de skal kontakte lægen med det samme, hvis de får nye symptomer på infektion, herunder feber og respiratoriske symptomer.**

Nedenstående advarsel skal tilføjes:

Reaktivering af hepatitis B

Reaktivering af hepatitis B hos patienter, der er kroniske bærere af denne virus, er set efter administration af bendamustinhydrochlorid. I nogle tilfælde er der set akut leversvigt eller dødsfald. Patienter bør testes for HBV-infektion, før bendamustinhydrochlorid-behandling påbegyndes. Eksperter i leversygdomme og hepatitis B-behandling bør konsulteres, før behandlingen af patienter, der er testet positive for hepatitis B påbegyndes (herunder patienter med aktiv sygdom), samt hvis en patient testes positiv for HBV-infektion under behandlingen. Bærere af HBV, der skal behandles med bendamustinhydrochlorid, bør overvåges nøje for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion under hele behandlingen og i flere måneder efter afslutningen af behandlingen (se pkt. 4.8).

Nedenstående advarsel skal ændres som følger:

Hudreaktioner

Der er rapporteret flere hudreaktioner, som inkluderer udslæt, toksiske hudreaktioner og bulløs eksantem. **Tilfælde af Stevens-Johnson Syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), hvoraf nogle har haft døden til følge, er rapporteret ved brug af bendamustinhydrochlorid.** Nogle reaktioner forekom, når bendamustinhydrochlorid blev givet i kombination med andre anticancer-præparater, så den præcise sammenhæng er uvis. Når hudreaktioner forekommer, kan de være progressive og forværres ved videre behandling. Hvis hudreaktioner er progressive, bør [product name] pauseres eller seponeres. Ved alvorlige hudreaktioner, hvor en sammenhæng med bendamustinhydrochlorid mistænkes, bør behandlingen seponeres.

Nedenstående advarsel skal ændres som følger:

Tumorlysis-syndrom

Der er set tumorlysis-syndrom (**TLS**) hos patienter behandlet med [product name] i kliniske undersøgelser. Indtræden tenderer til at ske inden for 48 timer efter første dosis [product name] og kan uden indgriben føre til akut nyresvigt og død. Forebyggende tiltag ~~omfatter som f.eks.~~ tilstrækkelig **væsketerapi**, volumenstatus, tæt kontrol af blodbilledet, i særdeleshed kalium- og urinsyre-niveauer, **og brug af hypourikæmiske midler (allopurinol og rasburicase) bør overvejes inden behandlingen.** ~~Anvendelse af allopurinol i de første 1 til 2 ugers behandling med [product name] kan overvejes, men skal ikke nødvendigvis være standardbehandling. Der er set nogle få tilfælde af Stevens-Johnson Syndrom og toksisk epidermal nekrolyse ved samtidig indgift af bendamustin og allopurinol.~~

• Punkt 4.8

Nedenstående tekst bør fremstå som følger:

Nedenstående skema viser data **rapporteret ved brug af** kliniske ~~forsøg~~ med bendamustinhydrochlorid.

Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen Infektioner og parasitære sygdomme med hyppigheden:

meget almindelig: **Opportunistiske infektioner (herunder herpes zoster, cytomegalovirus, hepatitis B)**

ikke almindelig: **Pneumocystis jirovecii-pneumoni**

Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen Blod og lymfesystem med hyppigheden:

ikke almindelig: **Pancytopeni**

sjælden: **Knoglemarvsinsufficiens**

Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen Nervesystemet med hyppigheden:

meget almindelig: **Hovedpine**

almindelig: **Svimmelhed**

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen Hjerte med hyppigheden:

ikke kendt: **Atrieflimren**

Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen Hud og subkutane væv med hyppigheden:

ikke kendt: **Stevens-Johnson Syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN)**

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen Nyrer og urinveje med hyppigheden:

ikke kendt: **Nyresvigt**

Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen Benigne, maligne og uspecificerede tumorer med hyppigheden:

ikke almindelig: **Myelodysplastisk syndrom, akut myeloid leukæmi**

Følgende beskrivelse af udvalgte bivirkninger skal ændres under tabel 1 over bivirkninger hos patienter i behandling med bendamustinhydrochlorid:

(ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

~~Der er set nogle få tilfælde af Stevens-Johnson-Syndrom og toksisk epidermal nekrolyse hos patienter, der har brugt bendamustin sammen med allopurinol eller sammen med allopurinol og rituximab.~~

CD4/CD8-forholdet kan muligvis reduceres. Der er set fald i lymfocytallene. Hos immunsupprimerede patienter kan infektionsrisikoen (f.eks. med herpes zoster, CMV, PJP) øges.

Der er rapporteret isolerede tilfælde af nekrose efter utilsigtet, ekstravaskulær indgift og ~~toksisk epidermal nekrolyse~~, tumorlysis-syndrom og anafylaksi.

~~Der er set sekundære tumorer inklusiv myelodysplastisk syndrom, myeloproliferative lidelser, akut myeloid leukæmi og bronkogen karcinom. Forbindelsen til behandling med [product name] er ikke fastlagt.~~

Risikoen for akut myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi er øget hos patienter, der behandles med alkylerende midler (herunder bendamustin). Den sekundære malignitet kan udvikles flere år efter, at kemoterapien er seponeret.

Indlægsseddel

Nedenstående advarsel skal ændres som følger:

2. Det skal du vide om [product name]

Lægen eller sundhedspersonalet vil være ekstra forsigtig med at behandle dig med [product name]

...

- hvis du får hudreaktioner under behandling med [product name]. Reaktionen kan blive forværret.
- **hvis du får smertefuldt rødt eller lilla udslæt, der spreder sig, og blærer og/eller andre læsioner begynder at vise sig i slimhinderne (f.eks. mund og læber), navnlig hvis du har lidt af lysfølsomhed eller haft luftvejsinfektioner (f.eks. bronkitis) og/eller feber.**
- hvis du har en hjertesygdom (f.eks. hjerteanfald, smerter i brystet, alvorlige forstyrrelser i hjerterytmen).
- hvis du bemærker smerter i siden, blod i urinen eller nedsat mængde urin. Når din sygdom er meget alvorlig, kan din krop muligvis ikke udskille alle affaldsstoffer fra de døende kræftceller. Dette kaldes tumorlysis-syndrom og kan medføre nyresvigt og hjerteproblemer som regel inden for 48 timer efter første dosis [product name]. Din læge er klar over dette og vil muligvis give dig anden medicin for at forebygge dette **og sikre, at du får tilstrækkelig væsketerapi.**

4. Bivirkninger

Følgende bivirkninger skal tilføjes med hyppigheden meget almindelig:

- **Hovedpine**

Følgende bivirkninger skal tilføjes med hyppigheden almindelig:

- **Svimmelhed**

Følgende bivirkninger skal tilføjes med hyppigheden ikke almindelig:

- **Ineffektiv produktion af alle blodlegemer (myelodysplastisk syndrom)**
- **Akut leukæmi**

Følgende bivirkninger skal tilføjes med hyppigheden sjælden:

- **Nedsat knoglemarvsfunktion, der kan gøre dig utilpas eller ses i dine blodprøver**

Følgende bivirkninger skal tilføjes med hyppigheden ikke kendt:

- **Nyresvigt**
- **Uregelmæssig og ofte hurtig hjerterytme (atrieflimren)**
- **Smertefuldt rødt eller lilla udslæt, der spreder sig, og blærer og/eller andre læsioner, der begynder at vise sig i slimhinderne (f.eks. mund og læber), navnlig hvis du har lidt af lysfølsomhed eller haft luftvejsinfektioner (f.eks. bronkitis) og/eller feber.**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde september 2016
De oversættelag for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	29. oktober 2016
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	28. december 2016