

Bilag I

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

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for bendamustinhydrochlorid blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

I betragtning af de foreliggende data fra kliniske forsøg om progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos patienter, der er blevet behandlet med bendamustin i kombination med andre stoffer, herunder i nogle tilfælde med tæt tidsmæssig sammenhæng, og i betragtning af en sandsynlig virkningsmekanisme, vurderer PRAC, at der i det mindste er en rimelig mulighed for en årsagssammenhæng mellem bendamustin og PML. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder bendamustin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

I betragtning af den tidsmæssige sammenhæng, den sandsynlige virkningsmekanisme og sværhedsgraden af PML konkluderede PRAC, at der bør indføres en advarsel i pkt. 4.4 i produktresuméet. Produktinformationen for lægemidler, der indeholder bendamustinhydrochlorid, bør ændres i overensstemmelse hermed.

I betragtning af de foreliggende data fra to kliniske studier om nonmelanom hudcancer hos patienter, der er blevet behandlet med regimer indeholdende bendamustin, herunder i nogle tilfælde med tæt tidsmæssig sammenhæng, og i betragtning af en sandsynlig virkningsmekanisme, vurderer PRAC, at der i det mindste er en rimelig mulighed for en årsagssammenhæng mellem bendamustinhydrochlorid og nonmelanom hudcancer. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder bendamustinhydrochlorid, bør ændres i overensstemmelse hermed.

Opdatering af pkt. 4.4 i produktresuméet med tilføjelse af en advarsel om PML og nonmelanom hudcancer. Indlægssedlen opdateres tilsvarende.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

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/-tilladelse 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 de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

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

Der anbefales følgende ændringer af produktinformationen for lægemidler, der indeholder det aktive stof bendamustinhydrochlorid (ny tekst **med understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning):

Produktresumé

- Punkt 4.4

En advarsel bør ændres som følger:

Infektioner

Alvorlige og letale infektioner er set ved brug af bendamustinhydrochlorid, herunder bakterielle (sepsis, pneumoni) og opportunistiske infektioner som f.eks. Pneumocystis jirovecii-pneumoni (PJP), varicella zoster-virus (VZV) og cytomegalovirus (CMV). **Tilfælde af progressiv multifokal leukoencephalopati (PML), herunder letale tilfælde, er blevet rapporteret efter brug af bendamustin, primært i kombination med rituximab eller obinutuzumab.** Behandling med bendamustinhydrochlorid kan forårsage langvarig lymfocytopeni (< 600/μl) og lave værdier af CD4-positive T-celler (T-hjælper celler) (< 200/μl) i mindst 7-9 måneder efter afsluttet behandling. Lymfocytopeni og fald i CD4-positive T-celler er mere udtalt, når bendamustin kombineres med rituximab. Patienter med lymfopeni og lave værdier af CD4-positive T-celler efter behandling med bendamustinhydrochlorid er mere modtagelige for (opportunistiske) infektioner. I tilfælde af lave værdier af CD4-positive T-celler (< 200/μl) bør profylakse af Pneumocystis jirovecii-pneumoni (PJP) overvejes. Alle patienter skal overvåges for respiratoriske tegn og symptomer under hele behandlingen. Patienter bør rådes til at rapportere nye symptomer på infektioner, herunder feber og symptomer fra luftvejene, med det samme. Afbrydelse af behandlingen med bendamustinhydrochlorid skal overvejes ved tegn på (opportunistiske) infektioner.

Tag PML i betragtning i differentialdiagnosen hos patienter med nye eller forværrede neurologiske, kognitive eller adfærdsmæssige tegn eller symptomer. Hvis der er mistanke om PML, bør der foretages passende diagnostiske evalueringer, og behandlingen bør indstilles, indtil PML er udelukket.

En advarsel bør indføres som følger:

Nonmelanom hudcancer

I kliniske studier er der observeret en øget risiko for nonmelanom hudcancer (basalcellecarcinom og pladecellecarcinom) hos patienter, der blev behandlet med regimer indeholdende bendamustin. Periodisk hudundersøgelse anbefales til alle patienter, især patienter med risikofaktorer for hudcancer.

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at tage [lægemiddelnavn]

Advarsler og forsigtighedsregler

Når som helst under eller efter din behandling skal du straks fortælle det til lægen, hvis du bemærker, eller andre bemærker følgende hos dig: hukommelsestab, besvær med at tænke, gangbesvær eller synstab – dette kan skyldes en meget sjælden, men alvorlig hjerneinfektion, som kan være dødelig (progressiv multifokal leukoencephalopati eller PML).

Kontakt lægen, hvis du bemærker nogen mistænkelige ændringer i huden, da der kan være en øget risiko for visse typer hudkræft (nonmelanom hudkræft) ved brug af dette lægemiddel.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde september 2020
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	1. november 2020
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	31. december 2020