

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för bendamustinhydroklorid dras följande vetenskapliga slutsatser:

Baserat på tillgängliga data om progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos patienter som behandlats med bendamustin i kombination med andra substanser från kliniska prövningar, i vissa fall med ett tidsmässigt nära samband, och baserat på en sannolik verkningsmekanism anser PRAC att ett orsakssamband mellan bendamustin och PML åtminstone är rimligt möjligt. PRAC har dragit slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller bendamustin ska uppdateras i enlighet med detta.

Baserat på det tidsmässiga sambandet, den sannolika verkningsmekanismen och svårighetsgraden av PML har PRAC dragit slutsatsen att en varning ska inkluderas i avsnitt 4.4 i produktresumén. Produktinformationen för produkter som innehåller bendamustinhydroklorid ska uppdateras i enlighet med detta.

Baserat på tillgängliga data om icke-melanom hudcancer hos patienter som behandlats med regimer som innehåller bendamustin från två kliniska prövningar, i vissa fall med ett tidsmässigt nära samband, och baserat på en sannolik verkningsmekanism anser PRAC att ett orsakssamband mellan bendamustinhydroklorid och icke-melanom hudcancer åtminstone är rimligt möjligt. PRAC har dragit slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller bendamustinhydroklorid ska uppdateras i enlighet med detta.

Avsnitt 4.4 i produktresumén ska uppdateras för att lägga till en varning om PML och icke-melanom hudcancer. Bipacksedeln ska uppdateras i enlighet därmed.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för bendamustinhydroklorid anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller bendamustinhydroklorid är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller bendamustinhydroklorid för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att de berörda medlemsstaterna och sökandena/innehavarna av godkännande för försäljning ska ta CMD(h):s ställningstagande i beaktande.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Följande ändringar rekommenderas i produktinformationen till läkemedel som innehåller den aktiva substansen bendamustinhydroklorid (ny text **understruken och i fetstil**, borttagen text ~~genomstruken~~):

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

En varning ska uppdateras enligt följande:

Infektioner

Allvarliga och dödliga infektioner har inträffat med bendamustinhydroklorid, inklusive bakteriella (sepsis, pneumoni) och opportunistiska infektioner såsom Pneumocystis jirovecii-pneumoni (PJP), varicella zostervirus (VZV) och cytomegalovirus (CMV). **Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), inklusive dödliga fall, har rapporterats efter användning av bendamustin, huvudsakligen i kombination med rituximab eller obinutuzumab.** Behandling med bendamustinhydroklorid kan orsaka långvarig lymfocytopeni (< 600/μl) och minskat antal CD4-positiva T-celler (T-hjälparceller) (< 200/μl) under minst 7–9 månader efter avslutad behandling. Lymfocytopeni och minskat antal CD4-positiva T-celler är mer uttalat när bendamustin kombineras med rituximab. Patienter med lymfopeni eller minskat antal CD4-positiva T-celler efter behandling med bendamustinhydroklorid är mer mottagliga för (opportunistiska) infektioner. Vid minskat antal CD4-positiva T-celler (< 200/μl) bör profylaktisk behandling av Pneumocystis jirovecii-pneumoni (PJP) övervägas. Alla patienter ska kontrolleras för tecken och symtom från andningsvägarna under behandlingen. Patienterna ska rådas att omedelbart rapportera nya tecken på infektion, inklusive feber eller andningssymtom. Utsättning av bendamustinhydroklorid bör övervägas om det finns tecken på (opportunistiska) infektioner.

Beakta PML vid differentialdiagnosen av patienter med nya eller förvärrade neurologiska, kognitiva eller beteenderelaterade tecken eller symtom. Vid misstanke om PML ska lämpliga diagnostiska utvärderingar genomföras och behandlingen avbrytas tills PML kan uteslutas.

En varning ska läggas till enligt följande:

Icke-melanom hudcancer

I kliniska studier har en ökad risk för icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer) observerats hos patienter med behandlingar som innefattar bendamustin. Regelbundna hudundersökningar rekommenderas för alla patienter, särskilt för patienter med riskfaktorer för hudcancer.

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du tar [Läkemedelsnamn]

Varningar och försiktighet

Tala omedelbart om för läkare om du eller någon annan vid något tillfälle under eller efter behandlingen lägger märke till något av följande hos dig: minnesförlust, svårigheter att tänka, svårigheter att gå eller synförlust – dessa symtom kan bero på en mycket sällsynt men allvarlig hjärninfektion som kan vara dödlig (progressiv multifokal leukoencefalopati eller PML).

Kontakta läkare om du lägger märke till misstänkta hudförändringar eftersom det kan finnas en ökad risk för vissa typ av hudcancer (icke-melanom hudcancer) vid användning av detta läkemedel.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	September 2020 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	1 november 2020
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	31 december 2020