

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for bendamustinhydroklorid, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

PRAC har gjennomgått tilgjengelige sikkerhetsdata innhentet etter markedsføring, publisert litteratur og data fra kliniske studier. PRAC konkluderte med at det kunne fastslås en årsakssammenheng for bivirkningene listet opp nedenfor, basert på antall tilfeller over tid, tidsmessig sammenheng i de fleste tilfellene, bendamustins kjente virkningsmekanisme og fravær av sannsynlige alternative etiologier i noen av de gjennomgåtte tilfellene: Opportunistisk infeksjon (inkludert Herpes zoster, cytomegalovirus, hepatitt B), pneumocystis jirovecii-pneumoni, pancytopeni, benmargssvikt, hodepine, svimmelhet, atrieflimmer, Stevens–Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN), nyresvikt, myelodysplastisk syndrom, akutt myeloid leukemi.

Basert på denne gjennomgangen konkluderte PRAC også med at det var behov for å endre de eksisterende advarslene i pkt. 4.4 i preparatomtalen vedrørende tumorlysesyndrom, opportunistiske infeksjoner og hudreaksjoner. I tillegg er det tatt med en advarsel i pkt. 4.4 vedrørende risikoen for reaktivering av hepatitt B.

I lys av tilgjengelige data presentert i de gjennomgåtte PSUR, anser derfor PRAC at det er behov for endringer i produktinformasjonen for legemidler som inneholder bendamustinhydroklorid.

CMDh støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for bendamustinhydroklorid mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder bendamustinhydroklorid er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne ene PSUR-en skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder bendamustinhydroklorid er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

Preparatomtale

- Punkt 4.4

En advarsel skal endres som følger:

Infeksjoner

~~Infeksjon, inkludert pneumoni og sepsis, er rapportert.~~ **Alvorlige og fatale infeksjoner har forekommet med bendamustinhydroklorid, inkludert opportunistiske infeksjoner som pneumocystis jirovecii-pneumoni (PJP), varicella zoster virus (VZV) og cytomegalovirus (CMV).** ~~Sjeldne tilfeller har infeksjon vært forbundet med sykehusinnleggelse, septisk sjokk og dødsfall. Pasienter med nøyтроpeni og/eller lymfopeni etter behandling med bendamustinhydroklorid er mer utsatte for infeksjoner. Pasienter med benmargshemming etter behandling med bendamustinhydroklorid bør rådes til å kontakte lege hvis de får symptomer eller tegn på infeksjon, inkludert feber eller luftveissymptomer.~~ **Pasienter bør overvåkes for luftveissymptomer under hele behandlingen. Pasienter bør rådes til å umiddelbart rapportere nye tegn på infeksjon, inkludert feber eller luftveissymptomer.**

En advarsel skal legges til som følger:

Hepatitt B-reaktivering

Reaktivering av hepatitt B hos pasienter som er kroniske bærere av dette viruset har forekommet etter at disse pasientene har fått bendamustinhydroklorid. Noen tilfeller resulterte i akutt leversvikt eller fatalt utfall. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av behandling med bendamustinhydroklorid. Eksperter på leversykdommer og behandling av hepatitt B bør konsulteres før oppstart av behandling hos pasienter med positive hepatitt B-prøver (inkludert de med aktiv sykdom) og for pasienter som tester positivt for HBV-infeksjon under behandlingen. Bærere av HBV som trenger behandling med bendamustinhydroklorid bør følges opp nøye for tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under hele behandlingen og i flere måneder etter seponering av behandlingen (se pkt. 4.8).

En advarsel skal endres som følger:

Hudreaksjoner

Det er rapportert en rekke hudreaksjoner. Disse har omfattet utslett, toksiske hudreaksjoner og bulløst eksantem. **Tilfeller av Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekolyse (TEN), noen fatale, har vært rapportert ved bruk av bendamustinhydroklorid.** Noen inntraff når bendamustinhydroklorid ble gitt i kombinasjon med andre legemidler mot kreft, så sammenhengen er uklar. Når hudreaksjoner oppstår kan de være progressive og øke i alvorlighetsgrad ved fortsatt behandling. Hvis hudreaksjoner er progressive, bør behandling med [product name] avbrytes eller

seponeres. Ved alvorlige hudreaksjoner og mistanke om sammenheng med bendamustinhydroklorid bør behandlingen seponeres.

En advarsel skal endres som følger:

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom **(TLS)** er forbundet med [product name] og ble rapportert hos pasienter i kliniske studier. Det starter vanligvis innen 48 timer etter første dose med [product name] og uten intervensjon kan det medføre akutt nyresvikt og dødsfall. Forebyggende tiltak ~~omfatter~~ **slik som** adekvat **hydrering** volumstatus, tett oppfølging av blodverdier, spesielt kalium og urinsyre nivåer, **og bruk av hypourikemiske midler (allopurinol og rasburicase) bør vurderes før behandling.** ~~Bruk av allopurinol de første én til to ukene med [product name] behandling kan vurderes men ikke nødvendigvis som standard.~~ Det er imidlertid rapportert noen få tilfeller av Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse ved samtidig bruk av bendamustin og allopurinol.

• Punkt 4.8

Følgende ordlyd skal endres:

Tabellen under viser data fra bruk av bendamustinhydroklorid i ~~kliniske studier.~~

Følgende bivirkninger skal legges til under organklassen Infeksiøse og parasittære sykdommer med frekvens:

svært vanlige: **Opportunistisk infeksjon (inkludert herpes zoster, cytomegalovirus, hepatitt B)**

mindre vanlige: **Pneumocystis jirovecii-pneumoni**

Følgende bivirkninger skal legges til under organklassen Sykdommer i blod og lymfatiske organer med frekvens:

mindre vanlige: **Pancytopeni**

sjeldne: **Benmargssvikt**

Følgende bivirkninger skal legges til under organklassen Nevrologiske sykdommer med frekvens:

Svært vanlige: **Hodepine**

vanlige: **Svimmelhet**

Følgende bivirkning skal legges til under organklassen Hjertesykdommer med frekvens:

ikke kjent: **Atrieflimmer**

Følgende bivirkninger skal legges til under organklassen Hud- og underhudssykdommer med frekvens

ikke kjent: **Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN)**

Følgende bivirkning skal legges til under organklassen Sykdommer i nyre og urinveier med frekvens

ikke kjent: **Nyresvikt**

Følgende bivirkninger skal legges til under organklassen Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster med frekvens

mindre vanlige: **Myelodysplastisk syndrom, akutt myeloid leukemi**

Følgende beskrivelse av utvalgte bivirkninger skal endres nedenfor tabell.1 Bivirkninger hos pasienter behandlet med bendamustinhydroklorid:

(ny tekst understreket og i fet skrift, slettet tekst ~~gjennomstreket~~)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

~~Det er rapportert noen få tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse hos pasienter som har brukt bendamustin i kombinasjon med allopurinol eller i kombinasjon med allopurinol og rituximab.~~

CD4/CD8-forholdet kan reduseres. Fall i lymfocytall er sett. Hos immunsupprimerte pasienter kan infeksjonsfaren (f.eks. for herpes zoster, **CMV, PJP**) være økt.

Det har vært isolerte tilfeller av nekrose etter utilsiktet ekstravaskulær administrasjon samt ~~toksisk epidermal nekrose~~, tumorlysesyndrom og anafylaksi.

~~Det foreligger rapporter om sekundære svulster, inkludert myelodysplastisk syndrom, myeloproliferative lidelser, akutt myelogen leukemi og bronkialkarsinom. En sammenheng med [product name]behandling er ikke fastslått.~~

Risikoen for myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi er økt hos pasienter behandlet med alkyleringmidler (inkludert bendamustin). Sekundær malignitet kan utvikles flere år etter seponering av kjemoterapi.

Pakningsvedlegg

En advarsel skal endres som følger:

2. Hva du må ta hensyn til før du bruker [product name]

Vis forsiktighet ved bruk av [product name]

...

- ved hudreaksjoner under behandling med [product name]. Reaksjonene kan forverres.
- **om det begynner å oppstå smertefullt, rødt eller lillaaktig hudutslett som sprer seg og blemmer og/eller andre skader på slimhinner (f.eks. munn og lepper), spesielt dersom du tidligere har vært lysfølsom, hatt luftveisinfeksjoner (f.eks. bronkitt) og/eller feber.**
- hvis du har en hjertesykdom (f.eks. hjerteinfarkt, brystmerter, kraftig hjerterytmeforstyrrelse).
- hvis du får smerter i siden, blod i urinen eller redusert urinmengde. Hvis sykdommen din er svært alvorlig, er det ikke alltid kroppen klarer å kvitte seg med alle avfallsstoffer fra cellene. Dette kalles svulstoppløsningssyndrom og kan forårsake nyresvikt og hjerteproblemer innen 48 timer etter første dose med [product name] Legen din ~~vil være oppmerksom på dette og kan~~ **sørge for at du får nok væske og** gi deg andre legemidler for å forebygge det.

4. Mulige bivirkninger

Følgende bivirkning skal legges til med frekvens svært vanlige:

- **Hodepine**

Følgende bivirkning skal legges til med frekvens vanlige:

- **Svimmelhet**

Følgende bivirkninger skal legges til med frekvens mindre vanlige:

- **Ineffektiv produksjon av alle blodceller (myelodysplastisk syndrom)**
- **Akutt leukemi**

Følgende bivirkning skal legges til med frekvens sjeldne:

- **Reduksjon av benmargsfunksjonen, som gjør at du føler deg uvel eller vises på blodprøver**

Følgende bivirkninger skal legges til med frekvens ikke kjent:

- **Nyresvikt**
- **Uregelmessig og ofte rask hjerterytme (atrieflimmer)**
- **Smertefullt, rødt eller lillaaktig hudutslett som sprer seg og blemmer og/eller andre skader som begynner å oppstå på slimhinner (f.eks. munn og lepper), spesielt dersom du tidligere har vært lysfølsom, hatt luftveisinfeksjoner (f.eks. bronkitt) og/eller feber.**

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	September 2016 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	29. oktober 2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	28. desember 2016