

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Vitenskapelige konklusjoner

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

Tatt i betraktning tilgjengelige data om progredierende multifokal encefalopati (PML) hos pasienter som ble behandlet med bendamustin i kombinasjon med andre stoffer i kliniske studier, inkludert i noen tilfeller en nær tidsmessig sammenheng, og tatt i betraktning en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at det i det minste er en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom bendamustin og PML. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder bendamustin, bør endres tilsvarende.

Tatt i betraktning den tidsmessige sammenhengen, den plausible virkningsmekanismen og alvorlighetsgraden av PML, konkluderte PRAC med at en advarsel bør inkluderes i preparatomtalens punkt 4.4. Produktinformasjonen for produkter som inneholder bendamustinhydroklorid, bør endres tilsvarende.

Tatt i betraktning tilgjengelige data om ikke-melanom hudkreft hos pasienter som ble behandlet med regimer med bendamustin i to kliniske studier, inkludert i noen tilfeller en nær tidsmessig sammenheng, og tatt i betraktning en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at det i det minste er en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom bendamustinhydroklorid og ikke-melanom hudkreft. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder bendamustinhydroklorid, bør endres tilsvarende.

Preparatomtalens punkt 4.4 oppdateres med en advarsel om PML og ikke-melanom hudkreft. Pakningsvedlegget oppdateres tilsvarende.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige 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 PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder bendamustinhydroklorid er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de berørte medlemsland og søker/innehavere av markedsføringstillatelse tar hensyn til dette standpunktet fra CMDh.

Vedlegg II

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

Følgende endringer i produktinformasjonen for legemidler som inneholder virkestoffet bendamustinhydroklorid anbefales (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~):

Preparatomtale

- Punkt 4.4.

En advarsel bør endres som følger:

Infeksjoner

Alvorlige og dødelige infeksjoner har forekommet ved bruk av bendamustinhydroklorid, inkludert bakterielle (sepsis, pneumoni) og opportunistiske infeksjoner som pneumocystis jirovecii-pneumoni (PJP), varicella zoster-virus (VZV) og cytomegalovirus (CMV). **Tilfeller av progredierende multifokal encefalopati (PML), inkludert fatale tilfeller, er rapportert etter bruk av bendamustin hovedsakelig i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab.** Behandling med bendamustinhydroklorid kan medføre langvarig lymfocytopeni (< 600/ μ l) og lavt antall CD4-positive T-celler (T-hjelperceller) (< 200/ μ l) i minst 7–9 måneder etter fullført behandling. Lymfocytopeni og tap av CD4-positive T-celler er mer uttalt når bendamustin kombineres med rituksimab. Pasienter med lymfopeni og lavt antall CD4-positive T-celler etter behandling med bendamustinhydroklorid er mer mottagelige for (opportunistiske) infeksjoner. Ved lavt antall CD4-positive T-celler (< 200/ μ l) bør pneumocystis jirovecii-pneumoni (PJP)-profylakse overveies. Alle pasienter bør overvåkes for respiratoriske tegn og symptomer under hele behandlingen. Pasienter bør rådes til å umiddelbart rapportere nye tegn på infeksjon, inkludert feber eller luftveissymptomer. Seponering av bendamustinhydroklorid bør overveies ved tegn på (opportunistiske) infeksjoner.

Vurder PML i differensialdiagnosen av pasienter med nye eller forverrede nevrologiske, kognitive eller atferdsmessige tegn eller symptomer. Ved mistanke om PML bør det utføres egnede diagnostiske undersøkelser, og behandlingen bør seponeres til PML er utelukket.

En advarsel bør legges til som følger:

Ikke-melanom hudkreft

I kliniske studier er en økt risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og skvamøst cellekarsinom) observert hos pasienter som ble behandlet med bendamustin. Regelmessig hudundersøkelse anbefales for alle pasienter, særlig dem med risikofaktorer for hudkreft.

Pakningsvedlegg

2. Hva du må vite før du bruker [produktnavn]

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk umiddelbart med legen hvis du eller noen andre merker noe av følgende under eller etter behandlingen: hukommelsestap, vansker med å tenke, vansker med å gå eller synstap – dette kan skyldes en veldig sjelden, men alvorlig hjerneinfeksjon som kan være dødelig (progredierende multifokal encefalopati eller PML).

Kontakt legen hvis du merker mistenkelige hudforandringer, fordi det kan være økt risiko for visse typer hudkreft (ikke-melanom hudkreft) ved bruk av dette legemidlet.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	September 2020 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	1. november 2020
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	31. desember 2020