

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:

PRAC har granskat tillgängliga data efter godkännande för försäljning, publicerad litteratur och data från kliniska studier. PRAC drog slutsatsen att ett orsaks samband kunde fastställas för de nedan angivna biverkningar, baserat på antalet fall över tid, det tidsmässiga sambandet i det flesta fallen, den kända verkningsmekanismen för bendamustin och avsaknaden av rimliga alternativa etiologier i vissa av de granskade fallen: opportunistisk infektion (inklusive herpes zoster, cytomegalovirus, hepatit B; Pneumocystis jirovecii-pneumoni; pancytopeni; benmärgssvikt; huvudvärk; yrsel; förmaksflimmer; Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN); njursvikt; myelodysplastiskt syndrom, akut myeloisk leukemi.

Baserat på denna granskning har PRAC även dragit slutsatsen att det fanns behov att revidera de befintliga varningarna i avsnitt 4.4 i produktresumén avseende tumörlyssyndrom, opportunistiska infektioner och hudreaktioner. Dessutom har en varning inkluderats i avsnitt 4.4 avseende risken för reaktivering av hepatit B.

Med tanke på de data som presenteras i den granskade periodiska säkerhetsuppdateringarna (PSUR) ansåg PRAC att förändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller bendamustinhydroklorid är motiverade.

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 dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

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

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

En varning ska revideras enligt följande:

Infektioner

~~Infektion, däribland pneumoni och sepsis, har rapporterats. Allvarliga och dödliga infektioner har inträffat med bendamustinhydroklorid, inklusive opportunistiska infektioner såsom Pneumocystis jirovecii-pneumoni (PJP), varicella zostervirus (VZV) och cytomegalovirus (CMV). I sällsynta fall har infektion varit i samband med sjukhusvistelse, septisk chock och död. Patienter med neutropeni och/eller lymfopeni efter behandling med bendamustinhydroklorid är mer mottagliga för infektioner. Patienter med myelosuppression efter behandling med bendamustinhydroklorid skall rådas att kontakta läkare om de har symtom eller tecken på infektion, inklusive feber eller andningssymtom. Patienterna ska kontrolleras för tecken och symtom från andningsvägarna under behandlingen. Patienterna ska rådas att omedelbart rapportera nya tecken på infektion, inklusive feber eller andningssymtom.~~

En varning ska läggas till enligt följande:

Reaktivering av hepatit B

Reaktivering av hepatit B hos patienter som är kroniska bärare av detta virus har uppkommit efter att dessa patienter fått bendamustinhydroklorid. Vissa fall ledde till akut leversvikt eller dödlig utgång. Patienterna bör testas för HBV-infektion innan behandling med bendamustinhydroklorid sätts in. Experter på leversjukdom och på behandling av hepatit B ska konsulteras innan behandling sätts in hos patienter med positiva hepatit B-tester (inklusive patienter med aktiv sjukdom) och hos patienter som testar positivt för HBV-infektion under behandling. Bärare av HBV som kräver behandling med bendamustinhydroklorid ska följas noggrant avseende tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under behandling och i flera månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.8).

En varning ska revideras enligt följande:

Hudreaktioner

Ett antal hudreaktioner har rapporterats. Dessa händelser har omfattat utslag, hudreaktioner och bullöst exantem. Fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), vissa dödliga, har rapporterats vid användning av bendamustinhydroklorid. En del händelser inträffade när bendamustinhydroklorid gavs i kombination med andra cancermedel, så det exakta sambandet är oklart. Då hudreaktioner förekommer, kan de vara progressiva och öka i svårighetsgrad vid fortsatt behandling. Om hudreaktionerna är progressiva skall [product name] inte ges eller skall behandlingen avbrytas.

En varning ska revideras enligt följande:

Tymörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom (**TLS**) i samband med behandling med [product name] har rapporterats hos patienter i kliniska prövningar. Debuten brukar ske inom 48 timmar efter första dosen av [product name] och kan, utan åtgärd, leda till akut njursvikt och död. Preventiva åtgärder ~~såsom omfattar~~ tillfredsställande **hydrering** ~~volymstatus~~ och noggrann kontroll av blodkemi, särskilt kalium- och urinsyranivåer, **och användning av medel mot hypourikemi (allopurinol och rasburikas) ska övervägas före behandling.** ~~Användning av allopurinol under den första till andra veckan av [product name] behandling kan övervägas, men inte nödvändigtvis som standard.~~ Det har dock rapporterats ett fåtal fall av Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys när bendamustin och allopurinol administrerats samtidigt.

• Avsnitt 4.8

Följande ordalydelse ska ändras:

Tabellen nedan återspeglar de data som erhållits med bendamustinhydroklorid i kliniska prövningar.

Följande biverkningar ska läggas till under organsystemklassen Infektioner och infestationer med frekvensen:

mycket vanliga: **Opportunistisk infektion (inklusive herpes zoster, cytomegalovirus, hepatit B)**

mindre vanliga: **Pneumocystis jirovecii-pneumoni**

Följande biverkningar ska läggas till under organsystemklassen Blodet och lymfsystemet med frekvensen:

mindre vanliga: **Pancytopeni**

sällsynta: **Benmärgssvikt**

Följande biverkningar ska läggas till under organsystemklassen Centrala och perifera nervsystemet med frekvensen:

mycket vanliga: **Huvudvärk**

vanliga: **Yrsel**

Följande biverkningar ska läggas till under organsystemklassen Hjärtat med frekvensen:

ingen känd frekvens: **Förmaksflimmer**

Följande biverkningar ska läggas till under organsystemklassen Hud och subkutan vävnad med frekvensen:

ingen känd frekvens: **Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN)**

Följande biverkningar ska läggas till under organsystemklassen Njurar och urinvägar med frekvensen:

ingen känd frekvens: **Njursvikt**

Följande biverkningar ska läggas till under organsystemklassen Neoplasier; benigna, maligna med frekvensen:

mindre vanliga: **Myelodysplastiskt syndrom, akut myeloisk leukemi**

Följande beskrivning av utvalda biverkningar ska korrigeras under tabell 1 Biverkningar hos patienter behandlade med bendamustinhydroklorid:

(ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Beskrivning av utvalda biverkningar

~~Ett litet antal fall av Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats hos patienter som använt bendamustin i kombination med allopurinol eller i kombination med allopurinol och rituximab.~~

CD4/CD8-kvoten kan minska. Ett minskat antal lymfocyter observerades. Hos immunsupprimerade patienter kan risken för infektion (t.ex. med herpes zoster, CMV, PJP) vara förhöjd.

Det har också förekommit enstaka rapporter om nekros efter oavsiktlig extravaskulär administrering och toxisk epidermal nekrolys, tumörlyssyndrom och anafylaxi.

~~Det finns rapporter om sekundära tumörer, däribland myelodysplastiskt syndrom, myeloproliferativa störningar, akut myeloisk leukemi och bronkialcancer. Sambandet med [product name]-behandling har inte fastställts.~~

Risken för myelodysplastiskt syndrom och akut myeloisk leukemi är förhöjd hos patienter som behandlas med alkyliserande medel (inklusive bendamustin). Den sekundära maligniteten kan utvecklas flera år efter att kemoterapi har satts ut.

Bipacksedel

En varning ska revideras enligt följande:

2. INNAN DU ANVÄNDER [PRODUCT NAME]

Var särskilt försiktig med [product name]

...

- om du får någon hudreaktion när du behandlas med [product name]. Dessa reaktioner kan förvärras.
- **om du får smärtsamma röda eller lilaaktiga utslag som sprider sig och blåsor och/eller andra skador börjar uppkomma på slemhinnorna (t.ex. mun och läppar), framför allt om du tidigare har haft ljuskänslighet, infektioner i andningsvägarna (t.ex. bronkit) och/eller feber.**
- om du sedan tidigare har någon hjärtsjukdom (t.ex. hjärtattack, bröstsmärtor, allvarliga rubbningar av hjärtrytmen).
- om du känner smärta i sidan, har blod i urinen eller om din urinmängd minskar. Om din sjukdom är mycket svår, kan det hända att din kropp inte kan göra sig av med alla slaggämnen från de döende cancercellerna. Detta tillstånd kallas för tumörlyssyndrom och kan leda till njursvikt eller hjärtproblem inom 48 timmar efter den första dosen [product name]. ~~Din läkare känner till detta och kan~~ **säkerställa att du får tillräckligt med vätska (hydrerad) och** ge andra mediciner för att förhindra att problemet uppstår.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Följande biverkningar ska läggas till med frekvensen mycket vanliga:

- **Huvudvärk**

Följande biverkningar ska läggas till med frekvensen vanliga:

- **Yrsel**

Följande biverkningar ska läggas till med frekvensen mindre vanliga:

- **Försämrad bildning av alla typer av blodkroppar (myelodysplastiskt syndrom)**
- **Akut leukemi**

Följande biverkningar ska läggas till med frekvensen sällsynta:

- **Nedsatt benmärgsfunktion, som kan innebära att du känner dig sjuk eller som kan ses på blodprover**

Följande biverkningar ska läggas till med ingen känd frekvens:

- **Njursvikt**
- **Oregelbunden och ofta snabb hjärtfrekvens (förmaksflimmer)**
- **Smärtsamma röda eller lilaaktiga utslag som sprider sig och blåsor och/eller andra skador som börjar uppkomma på slemhinnorna (t.ex. mun och läppar), framför allt om du tidigare har haft ljuskänslighet, infektioner i andningsvägarna (t.ex. bronkit) och/eller feber.**

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	September 2016 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	29 oktober 2016
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	28 december 2016