

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 konklusioner draget:

Efter en gennemgang af data fra overvågning efter markedsføring, kliniske studier og litteraturen finder PRAC, at det ikke kan udelukkes, at der er en årsagssammenhæng mellem brugen af bendamustin og forekomsten af medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), urticaria samt lungebetændelse og pulmonal alveolær blødning; PRAC ønsker derfor, at produktinformationen bliver opdateret med disse bivirkninger med hyppighederne henholdsvis ikke kendt, almindelig og ikke kendt. Desuden blev pkt. 4.4 opdateret med oplysningerne om DRESS og yderligere anvisninger til patienterne.

På baggrund af rapporter om pneumocystis-infektion fandt PRAC det også nødvendigt at opdatere pkt. 4.4 i produktresuméet med en anbefaling om at overveje antimikrobiel pneumocystis-profylakse (f.eks. trimethoprim-sulfametoxazol) hos patienter med et lavt CD4-T-celletal.

Indlægssedlen blev tilsvarende opdateret.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

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/-tilladelserne 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 berørte medlemslande og ansøgerne/indehaverne af markedsføringstilladelserne tager skyldigt hensyn til CMDh's standpunkt.

Bilag II

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

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

- Punkt 4.4

Afsnittet "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" ændres som følger:

Infektioner

Alvorlige og fatale infektioner er set ved brug af bendamustinhydrochlorid, herunder bakterie (sepsis, pneumoni) og opportunistiske infektioner som f.eks. Pneumocystis jirovecii-pneumoni (PJP), varicella zoster-virus (VZV) og cytomegalovirus (CMV). Behandling med bendamustinhydrochlorid kan forårsage langvarig lymfocytopeni (<600 / ul) og lave værdier af CD4-positive T-celler (T-hjælper celler) (<200 / ul) 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 CD-4 positive celler efter behandling med bendamustinhydrochlorid, er mere modtagelige for (opportunistiske) infektioner. **I tilfælde af lave værdier af CD4-positive T-celler (< 200/ul) 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.

Hudreaktioner

Der er rapporteret et antal hudreaktioner, som inkluderer udslæt, ~~toksiske hudreaktioner~~ **svære hudreaktioner** og bulløs eksantem. Tilfælde af Stevens-Johnson syndrom (SJS), ~~og toksisk epidermal nekrolyse (TEN)~~, **og medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)**, hvoraf nogle har haft døden til følge, er rapporteret ved brug af bendamustinhydrochlorid. **Patienterne bør vejledes i tegn og symptomer på disse reaktioner af deres ordinerende læger og bør instrueres i øjeblikkeligt at søge lægehjælp, hvis de udvikler disse symptomer.** Nogle reaktioner forekom, når bendamustinhydrochlorid blev givet i kombination med andre anticancer-præparater, så den præcise sammenhæng er uvis. (...)

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen Hud og subkutane væv med hyppigheden 'ikke kendt':

- **Medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)**

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen Hud og subkutane væv med hyppigheden 'almindelig':

- **Urticaria**

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen "Luftveje, thorax og mediastinum" med hyppigheden "Ikke kendt":

- **Lungebetændelse**
- **Pulmonal alveolær blødning**

Indlægsseddel

- Afsnit 4. Bivirkninger

Hyppighed 'almindelig':

- **Kløende udslæt (urticaria)**

Hyppighed 'ikke kendt':

- **Lungebetændelse**
- **Blødning i lungerne**

Kontakt øjeblikkeligt lægen, eller søg lægehjælp, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger (hyppigheden er ikke kendt):

Alvorligt hududslæt inklusive Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. De kan optræde som rødlige målskive-lignende pletter eller cirkulære pletter, ofte med blistre i midten, på torsoen, hudafskalning, sår i munden, svælg, næsen, på kønsdelene og øjnene, og der kan forekomme feber og influenzalignende symptomer forinden.

Udbredt udslæt, forhøjet kropstemperatur, forstørrede lymfekirtler og påvirkning af andre organer (medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) eller lægemiddelinduceret overfølsomhedssyndrom).

Der er set nogle få tilfælde af alvorlige hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse). Sammenhængen mellem disse reaktioner og Levact er uklar.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde september 2017
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	28. oktober 2017
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning)	27. december 2017