

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:

Basert på gjennomgang av tilgjengelige sikkerhetsdata innhentet etter markedsføring, data fra kliniske studier og publisert litteratur, anså PRAC at en årsakssammenheng ikke kunne utelukkes mellom bruken av bendamustin og forekomsten av legemiddelutløst utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), urtikaria samt pneumonitt og alveolær lungeblødning, og ber derfor om at produktinformasjonen oppdateres for å gjenspeile disse bivirkningene, med frekvens henholdsvis ikke kjent, vanlig og ikke kjent. I tillegg ble pkt. 4.4 oppdatert for å reflektere informasjonen om DRESS, med ytterligere pasientinstruksjoner.

I tillegg, basert på rapportene angående pneumocystisinfeksjon, anså PRAC det nødvendig å oppdatere pkt. 4.4 i preparatomtalen med anbefaling om å overveie antibiotikaproylaks (f.eks. trimetoprim-sulfametoksazol) hos pasienter med lave CD4 T-cellenivåer.

Pakningsvedlegget ble oppdatert 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 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 medlemslandene og søker/MT-innehaver tar hensyn til dette standpunktet fra CMDh.

Vedlegg II

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

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

Preparatomtale

- Punkt 4.4

Advarsler og forsiktighetsregler skal 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). Behandling med bendamustinhydroklorid kan medføre langvarig lymfocytopeni (< 600/μl) og lavt antall CD4-positive T-celler (T-hjelpeceller) (< 200/μl) 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/mikrol) 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.

Hudreaksjoner

Det er rapportert en rekke hudreaksjoner. Disse har omfattet utslett, ~~toksiske hudreaksjoner~~ **alvorlige hudreaksjoner** og bulløst eksantem. Tilfeller av Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og **legemiddelutløst utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)**, noen fatale, har vært rapportert ved bruk av bendamustinhydroklorid. **Legen bør informere pasientene om tegn og symptomer på disse reaksjonene og be dem oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart hvis de utvikler disse symptomene.** Noen reaksjoner inntraff når bendamustinhydroklorid ble gitt i kombinasjon med andre legemidler mot kreft, så en klar sammenheng er usikker. (...)

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning skal legges til under organklassen Hud- og underhudssykdommer med frekvensen ikke kjent:

- **Legemiddelutløst utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)**

Følgende bivirkning skal legges til under organklassen Hud- og underhudssykdommer med frekvensen vanlige:

- **Urtikaria**

Følgende bivirkning skal legges til under organklassen Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum med frekvensen ikke kjent:

- **Pneumonitt**
- **Alveolær lungeblødning**

Pakningsvedlegg

- Punkt 4. Mulige bivirkninger

Frekvens vanlige:

- **Kløende utslett (urtikaria)**

Frekvens ikke kjent:

- **Lungesykdom (pneumonitt)**
- **Blødning fra lungene**

Kontakt legen din eller søk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du oppdager noen av de følgende bivirkningene (frekvens ikke kjent):

Alvorlige hudutslett inkludert Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (TEN). Disse kan opptre som rødlig målskive-lignende eller runde flekker på overkroppen, ofte med blemmer i midten, avflassing av huden, åpne sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer og øyne og kan innledes med feber og influensalignende symptomer.

Utbredt utslett, høy kroppstemperatur, forstørrede lymfekjertler og involvering av andre organer (Legemiddelutløst utslett med eosinofili og systemiske symptomer, også kjent som DRESS eller hypersensitivitetssyndrom.)

Det er i enkelte få tilfeller rapportert om alvorlige hudreaksjoner (Steven Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse). Det er uklart om disse reaksjonene skyldes bruk av Levact.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	September 2017 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	28.oktober 2017
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender en endringssøknad):	27.desember 2017