

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:

Baserat på genomgång av data från övervakning efter marknadsintroduktion, kliniska prövningar och litteratur ansåg PRAC att ett orsakssamband mellan användningen av bendamustin och förekomsten av läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), urtikaria samt pneumonit och lungblödning inte kunde uteslutas och begär därför att produktinformationen uppdateras så att den återger dessa biverkningar med frekvenserna ingen känd frekvens, vanliga respektive ingen känd frekvens. Med anledning av det uppdaterades avsnitt 4.4 för att återge information om DRESS, med ytterligare anvisningar för patienterna.

Dessutom ansåg PRAC, baserat på rapporter om infektion orsakad av *Pneumocystis*, det nödvändigt att uppdatera avsnitt 4.4 i produktresumén med en rekommendation om att överväga antimikrobiell profylaktisk behandling av *Pneumocystis* (t.ex. trimetoprim-sulfametoxazol) hos patienter med minskat antal CD4-T-celler.

Bipacksedeln uppdaterades i enlighet därmed.

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) den berörda medlemsstaten och sökande/innehavare av godkännande för försäljning att ta CMD(h):s ställningstagande i beaktande.

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

Varningar och försiktighet ska ändras enligt följande:

Infektioner

Allvarliga och dödliga infektioner har inträffat med bendamustinhydroklorid, inklusive bakteriell (sepsis, pneumoni) och opportunistiska infektioner såsom Pneumocystis jirovecii-pneumoni (PJP), varicella zoster virus (VZV) och cytomegalovirus (CMV). Behandling med bendamustinhydroklorid kan orsaka långvarig lymfocytopeni ($<0,6 \times 10^9/l$) och minskat antal CD4-positiva T-celler (T-hjälparceller) ($<0,2 \times 10^9/l$) under minst 7–9 månader efter avslutad behandling. Lymfocytopeni och minskat antal CD4-positiva T-celler är mer uttalad när bendamustin kombineras med rituximab. Patienter med lymfopeni eller minskat antal CD4-positiva T-celler efter behandling med bendamustinhydroklorid är mer mottagliga för (opportunistiska) infektioner. **Vid minskat antal CD4-positiva T-celler ($<0,2 \times 10^9/l$) bör profylaktisk behandling av Pneumocystis jirovecii-pneumoni (PJP) övervägas.** Alla patienter ska därför kontrolleras för tecken och symtom från andningsvägarna under behandlingen. Patienterna ska rådas att omedelbart rapportera nya tecken på infektion, inklusive feber eller andningssymtom. Utsättande av bendamustinhydroklorid bör övervägas om det finns tecken på (opportunistiska) infektioner.

Hudreaktioner

Ett antal hudreaktioner har rapporterats. Dessa händelser har omfattat utslag, ~~hudreaktioner~~ **allvarliga hudreaktioner** och bullöst exantem. Fall av Stevens Johnsons syndrom (SJS), ~~och~~ toxisk epidermal nekrolys (TEN) **och läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)**, vissa dödliga, har rapporterats vid användning av bendamustinhydroklorid. **Patienter bör informeras om tecken och symtom på dessa biverkningar av sina förskrivare och bör uppmanas att omedelbart söka vård om de utvecklar dessa symtom.** En del händelser inträffade när bendamustinhydroklorid gavs i kombination med andra cancermedel, så det exakta sambandet är oklart. (...)

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under klassificeringen av organsystem Hud och subkutan vävnad under Ingen känd frekvens:

- **Läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)**

Följande biverkning ska läggas till under klassificeringen av organsystem Hud och subkutan vävnad under frekvensen Vanliga:

- **Urtikaria**

Följande biverkning ska läggas till under klassificeringen av organsystem Andningsvägar, bröstorg och mediastinum under Ingen känd frekvens:

- **Pneumonit**
- **Lungblödning**

Bipacksedel

- Avsnitt 4. Eventuella biverkningar

Frekvensen vanliga:

- **Kliande utslag (urtikaria)**

Ingen känd frekvens:

- **Pneumonit**
- **Blödningar från lungorna**

Kontakta läkare eller uppsök vård omedelbart om du märker någon av följande biverkningar (ingen känd frekvens):

Allvarliga hudutslag, inklusive Steven Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Dessa kan uppkomma som rödaktiga prickliknande fläckar eller cirkelrunda plack, ofta med blåsor mitt på bålén, flagnande hud, sår i mun, näsa, ögon och på genitalier och kan följas av feber och influensaliknande symtom.

Utbrett utslag, hög kroppstemperatur, förstörade lymfkörtlar och engagemang av andra kroppsorgan (läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom som också kallas för DRESS eller läkemedelsöverkänslighetssyndrom).

Ett mindre antal rapporter om svåra hudreaktioner (Stevens–Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys) har rapporterats. Sambandet med Ribovact är oklart.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	September 2017 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	28 oktober 2017
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	27 december 2017