

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt bendamustiinihydrokloridia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot progressiivisesta multifokaalisesta enkefalopatiasta (PML) potilailla, jotka ovat saaneet bendamustiinihoitoa yhdessä muiden aineiden kanssa, sekä joissakin tapauksissa ilmenneen läheisen ajallisen yhteyden ja todennäköisen vaikutusmekanismin, PRAC katsoo, että bendamustiinin ja PML:n välinen syy-yhteys on vähintään kohtalaisen mahdollinen. PRAC toteaa, että bendamustiinia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Kun ajallinen yhteys, todennäköinen vaikutusmekanismi ja PML:n vaikeusaste otetaan huomioon, PRAC toteaa, että valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 on lisättävä varoitus. Bendamustiinihydrokloridia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Ottaen huomioon kahdesta kliinisestä tutkimuksesta saadut tiedot ei-melanoomatyypisistä ihosyövistä potilailla, jotka ovat saaneet bendamustiinia sisältäviä hoitoja, sekä joissakin tapauksissa ilmenneen läheisen ajallisen yhteyden ja todennäköisen vaikutusmekanismin, PRAC katsoo, että bendamustiinihydrokloridin ja ei-melanoomatyypisten ihosyöpien välinen syy-yhteys on vähintään kohtalaisen mahdollinen. PRAC toteaa, että bendamustiinihydrokloridia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 on lisättävä varoitus PML:stä ja ei-melanoomatyypisistä ihosyövistä. Pakkausseloste päivitettiin vastaavasti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Bendamustiinihydrokloridia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että bendamustiinihydrokloridia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin bendamustiinihydrokloridia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee, että kyseiset jäsenvaltiot ja hakijat/myyntiluvan haltijat ottavat tämän CMDh:n kannan huomioon asianmukaiseen tapaan.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Bendamustiinihydrokloridia vaikuttavana aineena sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin suositellaan tehtäväksi seuraavat muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu):

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4.

Varoitusta on muutettava seuraavasti:

Infektiot

Bendamustiinihydrokloridihoidon yhteydessä on esiintynyt vakavia ja kuolemaan johtaneita infektioita, mukaan lukien bakteeriperäisiä (sepsis, keuhkokuume) ja opportunistisia infektioita kuten Pneumocystis jirovecii -mikrobin aiheuttama keuhkokuume (PJP), varicella zoster -virus (VZV) ja sytomegalovirus (CMV). **Progressiivisen multifokaalisen leukoencefalopatian (PML) tapauksia, joista jotkin ovat johtaneet kuolemaan, on raportoitu bendamustiinin käytön jälkeen pääasiassa silloin, kun samanaikaisesti on käytetty rituksimabia tai obinututsumabia.**

Bendamustiinihydrokloridihoido voi aiheuttaa pitkittynyttä lymfosytopeniaa (< 600/μl) ja alhaisia CD4-positiivisia T-solutuloksia (< 200/μl) vähintään 7–9 kuukauden ajan hoidon päättymisestä. Lymfosytopenia ja CD4-positiivisten T-solujen väheneminen on voimakkaampaa, kun bendamustiini on yhdistetty rituksimabin kanssa. Bendamustiinihydrokloridihoidon jälkeisen lymfopenian ja alhaisten CD4-positiivisten T-solujen aikana potilaat ovat tavallista alttiimpia (opportunistisille) infektioille. Jos CD4-positiivisten T-solujen määrä on pieni (< 200/μl), on harkittava Pneumocystis jirovecii -mikrobin aiheuttaman keuhkokuumeen (PJP) estohoitoa. Kaikkia potilaita on seurattava hengitystieoireiden ja -löydösten varalta koko hoidon ajan. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan viipymättä uusista infektioiden merkeistä, mukaan lukien kuumeesta ja hengitystieoireista. Bendamustiinihydrokloridihoidon lopettamista tulee harkita, jos havaitaan (opportunistisia) infektioita.

PML:n mahdollisuus on otettava huomioon erotusdiagnostiikassa, jos potilaalla on uusia tai pahenevia neurologisia, kognitiivisia tai käyttäytymiseen liittyviä merkkejä tai oireita. Jos PML:ää epäillään, potilaalle on tehtävä asianmukaiset diagnostiset tutkimukset, ja hoito on keskeytettävä, kunnes PML:n mahdollisuus on suljettu pois.

Seuraava varoitus on lisättävä:

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Ei-melanoomatyypisten ihosyöpien (tyvisolusyövän ja levyepiteelisyövän) riskin suurenemista on todettu kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka ovat saaneet bendamustiinia sisältäviä hoitoja. Ihon säännöllistä tarkastusta suositellaan kaikille potilaille ja etenkin niille, joilla on ihosyövän riskitekijöitä.

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat [Valmisteen nimi]-valmistetta

Varoitukset ja varotoimet

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos huomaat tai joku toinen huomaa sinulla seuraavia haittavaikutuksia milloin tahansa hoidon aikana tai sen jälkeen: muistinmenetykset, ajattelun vaikeudet, kävelymuutokset tai näönmenetykset – nämä voivat johtua hyvin harvinaisesta mutta vakavasta aivojen infektiosta, joka voi johtaa kuolemaan (progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia eli PML).

Ota yhteys lääkäriin, jos huomaat mitä tahansa epäilyttäviä ihomuutoksia, sillä tämän lääkkeen käyttöön voi liittyä tietyn tyyppisten ihosyöpien (ei-melanoomatyyppisten ihosyöpien) suurentunut riski.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous, syyskuu 2020
Lausunnon liitteiden käännosten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	1.11.2020
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	31.12.2020