

Liite I

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset päätelmät

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

PRAC arvioi saatavilla olevat, markkinoille tulon jälkeiset turvallisuustiedot, julkaistun kirjallisuuden ja kliinisten tutkimusten tiedot. PRAC totesi, että valmisteella ja jäljempänä luetelluilla haittavaikutuksilla voidaan todeta olevan syy-yhteys ajan myötä ilmenneiden tapausten määrän perusteella, valtaosaan tapauksista sopivan ajallisen yhteyden perusteella, bendamustiinin tiedossa olevan vaikutusmekanismin perusteella ja sen perusteella, että joissain arvioiduissa tapauksissa muuta uskottavaa etiologista tekijää ei löytynyt. Haittavaikutuksia ovat opportunistinen infektio (mukaan lukien herpes zoster, sytomegalovirus, hepatiitti B), Pneumocystis jirovecii -mikrobin aiheuttama keuhkokuume, pansytopenia, luuytimen vajaatoiminta, päänsärky, huimaus, eteisvärinä, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, munuaisten vajaatoiminta, myelodysplastinen oireyhtymä ja akuutti myeloinen leukemia.

Arvioinnin perusteella PRAC totesi myös, että valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4 olevia nykyisiä varoituksia tuumorilyysioireyhtymästä, opportunistisista infektiosta ja ihoreaktioista oli tarpeen päivittää. Lisäksi kohtaan 4.4 on lisätty varoitus hepatiitti B -infektion uudelleenaktivoitumisriskistä.

Tästä syystä tarkastettujen määrääkäsisten turvallisuuskatsausten tietojen perusteella PRAC katsoi, että muutokset bendamustiinihydrokloridia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin olivat perusteltuja.

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 määrääkäsisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin bendamustiinihydrokloridia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

**Kansallisesti hyväksyttyjen lääkevalmisteiden valmistetietoja koskevat
muutokset**

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti alleiviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti yliviivattu):

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Oheiset varoitukset on muutettava seuraavasti:

Infektiot

~~Infektioita, mm. pneumoniam ja sepsistä, on ilmoitettu. —~~ **Bendamustiinihydrokloridihoidon yhteydessä on esiintynyt vakavia ja kuolemaan johtaneita infektioita, mukaan lukien opportunistisia infektioita kuten Pneumocystis jirovecii -mikrobin aiheuttama keuhkokuume, varicella zoster -virus ja sytomegalovirus.** Harvinaisissa tapauksissa infektiioon on liittynyt sairaalahoidon tarvetta, septinen sokki ja kuolema. — Bendamustiinihydrokloridihoidon jälkeisen neutropenian ja/tai lymfopenian aikana potilaat ovat tavallista alttiimpia infektioille. ~~Potilaita tulee kehottaa ottamaan yhteys lääkäriin, jos heille kehittyy bendamustiinihydrokloridihoidon jälkeisen myelosuppression aikana infektion oireita tai merkkejä kuten kuumetta tai hengitystieoireita.~~ **Potilaita on seurattava hengitystieoireiden ja -löydösten varalta koko hoidon ajan. Potilaita on kehotettava ilmoittamaan viipymättä uusista infektion merkeistä, mukaan lukien kuumeesta ja hengitystieoireista.**

Tekstiin on lisättävä seuraava varoitus:

Hepatiitti B:n uudelleenaktivoituminen

Hepatiitti B:n uudelleenaktivoitumista on esiintynyt bendamustiinihydrokloridihoidon jälkeen potilailla, jotka ovat kyseisen viruksen (HBV) kroonisia kantajia. Joissain tapauksissa uudelleenaktivoituminen on johtanut akuuttiin maksan vajaatoimintaan tai kuolemaan. Potilaat on testattava HBV-infektion varalta ennen bendamustiinihydrokloridihoidon aloittamista. Maksasairauksien ja hepatiitti B -hoidon asiantuntijoita on konsultoitava, ennen kuin hoitoa aloitetaan hepatiitti B -potilailla (mukaan lukien potilailla, joilla sairaus on aktiivisessa vaiheessa) tai jos hepatiitti B todetaan hoidon aikana. Bendamustiinihydrokloridihoidon tarvitsevia HBV-kantajia on seurattava tarkkaan aktiivisen HBV-infektion oireiden ja löydösten varalta koko hoidon ajan ja vielä usean kuukauden ajan hoidon loputtua (ks. kohta 4.8).

Oheista varoitusta on muutettava seuraavasti:

Ihoreaktiot

Erilaisia ihoreaktioita on ilmoitettu. Niitä ovat olleet mm. ihottuma, toksiset ihoreaktiot ja rakkulainen eksanteema. **Bendamustiinihydrokloridin käytön yhteydessä on ilmoitettu Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä. Osa tapauksista on johtanut kuolemaan.** Joissakin tapauksissa reaktio kehittyi, kun bendamustiinia annettiin yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa, joten tarkkaa syy-seuraussuhdetta ei tiedetä. Jos ihoreaktioita kehittyy, ne saattavat edetä ja muuttua vaikeammiksi, jos hoitoa jatketaan. Jos ihoreaktiot ovat eteneviä, [product name]-hoito tulee

keskeyttää tai lopettaa. Jos potilaalle kehittyy vaikea ihoreaktio, jonka epäillään olevan yhteydessä bendamustiinihydrokloridihoitoon, hoito tulee lopettaa.

Oheista varoitusta on muutettava seuraavasti:

Tuumorilyysioireyhtymä

[product name]-hoidon kliinisten tutkimusten potilailla on ilmoitettu hoitoon liittynyttä tuumorilyysioireyhtymää (TLS). Se alkaa yleensä 48 tunnin kuluessa ensimmäisestä product name]-annoksesta ja voi hoitamattomana johtaa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan ja kuolemaan. Ennaltaehkäiseviä toimia, **kuten ovat riittävään nesteytystäkseen varmistaminen**, ja veren kemian (etenkin kalium- ja virtsahappoarvojen) tiivistä seurantaa ja **veren virtsahappoa vähentävien lääkeaineiden (allopurinoli ja rasburikaasi) käyttöä, on harkittava ennen hoidon aloittamista.** ~~Allopurinolin käyttöä [product name]-hoidon ensimmäisten 1–2 viikon aikana voidaan harkita, mutta sitä ei välttämättä tule antaa rutiininomaisesti. Bendamustiinin ja allopurinolin samanaikaisen käytön yhteydessä on kuitenkin ilmoitettu joissakin tapauksissa Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä.~~

- Kohta 4.8

Oheista sanamuotoa on muutettava seuraavasti:

Seuraavassa taulukossa esitetään bendamustiinihydrokloridin **hoidostan** ~~hoidon~~ kliinisissä tutkimuksissa saadut tiedot.

Seuraavat haittavaikutukset esiintymistiheyksineen on lisättävä elinjärjestelmäluokkaan Infektiot:

Hyvin yleiset: **Opportunistiset infektiot (mukaan lukien herpes zoster, sytomegalovirus, hepatiitti B)**

Melko harvinaiset: **Pneumocystis jiroveci -mikrobin aiheuttama keuhkokuume**

Seuraavat haittavaikutukset esiintymistiheyksineen on lisättävä elinjärjestelmäluokkaan Veri ja imukudos:

Melko harvinaiset: **Pansytopenia**

Harvinaiset: **Luuytimen vajaatoiminta**

Seuraavat haittavaikutukset esiintymistiheyksineen on lisättävä elinjärjestelmäluokkaan Hermosto:

Hyvin yleiset: **Päänsärky**

Yleiset: **Huimaus**

Seuraava haittavaikutus esiintymistiheyksineen on lisättävä elinjärjestelmäluokkaan Sydän:

Tuntematon: **Eteisvärinä**

Seuraavat haittavaikutukset esiintymistiheyksineen on lisättävä elinjärjestelmäluokkaan Iho ja ihonalainen kudos:

Tuntematon: **Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi**

Seuraava haittavaikutus esiintymistiheyksineen on lisättävä elinjärjestelmäluokkaan Munuaiset ja virtsatiet:

Tuntematon: **Munuaisten vajaatoiminta**

Seuraavat haittavaikutukset esiintymistiheyksineen on lisättävä elinjärjestelmäluokkaan Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet:

Melko harvinaiset: **Myelodysplastinen oireyhtymä, akuutti myeloinen leukemia**

Seuraavaa, valikoitujen haittavaikutusten kuvausta, joka löytyy taulukon 1 (bendamustiinihydrokloridihoitoa saaneiden potilaiden haittavaikutukset) alapuolelta, on muutettava.

(uusi teksti **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti ~~yliviivattu~~)

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

~~Potilailla, jotka ovat käyttäneet bendamustiinia yhdessä allopurinolin tai allopurinolin ja rituksimabin yhdistelmähoidon kanssa, on ilmoitettu joissakin tapauksissa Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä.~~

CD4/CD8-suhde voi pienentyä. Lymfosyyttiarvojen pienenemistä on havaittu. Immuunipuutteisilla potilailla infektion (esim. herpes zoster -viruksen, **sytomegaloviruksen, Pneumocystis jirovecii -mikrobin aiheuttaman keuhkokuumeen**) riski voi olla tavallista suurempi.

Yksittäistapauksissa on ilmoitettu vahingossa tapahtuneen ekstrasvaskulaarisen annon jälkeistä nekroosia sekä ~~toksista epidermaalista nekroosia~~, tuumorilyysioireyhtymää ja anafylaksitapauksia.

~~Ilmoituksissa on kuvattu myös sekundaarisia syöpiä kuten myelodysplastista oireyhtymää, myeloproliferatiivisia häiriöitä, akuuttia myelooista leukemiaa ja bronkuskarsinoomaa. Mahdollista yhteyttä [product name]-hoitoon ei ole selvitetty.~~

Myelodysplastisen oireyhtymän ja akuutin myelooisen leukemian riski on suurentunut potilailla, joita hoidetaan alkyloivilla lääkeaineilla (kuten bendamustiinilla). Sekundaarinen maligniteetti voi kehittyä vielä useiden vuosien kuluttua sytostaattihoidon lopettamisesta.

Pakkausseloste

Oheista varoitusta on muutettava seuraavasti:

2. Ennen kuin käytät [product name]

Ole erityisen varovainen [product name]in suhteen

...

- jos sinulle kehittyy [product name]-hoidon aikana jokin ihoreaktio. Reaktiot voivat muuttua vaikeammiksi.
- **jos sinulle kehittyy kivulias, punainen tai purppurainen ihottuma, joka leviää ja muodostaa rakkuloita, ja/tai limakalvoille (esim. suuhun ja huuliin) ilmaantuu muunlaisia muutoksia, etenkin jos sinulla on edeltävästi ollut valoherkkyyttä, hengitystieinfektio (esim. keuhkoputkitulehdus) ja/tai kuumetta.**
- jos sinulla on entuudestaan jokin sydäntauti (esim. sydänkohtaus, rintakipu, vaikeita sydämen rytmihäiriöitä).
- jos huomaat kipua kyljessäsi tai verta virtsassa tai virtsamääräsi vähenee. Jos tauti on hyvin vaikea, elimistö ei välttämättä pysty poistamaan kaikkia hajoavien syöpäsolujen kuona-aineita.

Tätä kutsutaan tuumorilyysioireyhtymäksi, ja se voi aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa ja sydänvaivoja 48 tunnin kuluessa ensimmäisestä [product name]-annoksesta. Lääkäri tietää asiasta—voi varmistaa, että nestetasapainosi on riittävä ja voi antaa sinulle muita lääkkeitä tämän ongelman estämiseksi.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Seuraava haittavaikutus on lisättävä hyvin yleisiin haittavaikutuksiin:

- Päänsärky

Seuraava haittavaikutus on lisättävä yleisiin haittavaikutuksiin:

- Huimaus

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä melko harvinaisiin haittavaikutuksiin:

- Kaikentyyppisten verisolujen riittämätön tuotanto (myelodysplastinen oireyhtymä)
- Akuutti leukemia

Seuraava haittavaikutus on lisättävä harvinaisiin haittavaikutuksiin:

- Luuytimen vajaatoiminta, joka voi aiheuttaa huonovointisuutta ja näkyä verikokeissa

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä tuntemattomiin haittavaikutuksiin:

- Munuaisten vajaatoiminta
- Epäsäännöllinen ja usein nopea sydämen syke (eteisvärinä)
- Kivulias, punainen tai purppurainen ihottuma, joka leviää ja muodostaa rakkuloita, ja/tai muunlaiset muutokset limakalvoilla (esim. suussa ja huulissa), etenkin jos edeltävästi on ollut valoherkkyyttä, hengitystieinfektio (esim. keuhkoputkitulehdus) ja/tai kuumetta.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous, syyskuu 2016
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	29. lokakuuta 2016
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	28. joulukuuta 2016