

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

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

Markkinoille tulon jälkeisten seurantatietojen, kliinisten tutkimusten ja kirjallisuuden perusteella PRAC katsoi, ettei syy-yhteyttä bendamustiinin käytön ja DRESS-reaktion (lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita), urtikarian tai pneumoniitin ja alveolaarisen keuhkoverenvuodon välillä voida poissulkea. Siksi PRAC edellyttää, että nämä haittavaikutukset lisätään valmistetietoihin seuraavin esiintymistiheyksin: DRESS-reaktio ”tuntematon”, urtikaria ”yleinen” sekä pneumoniitti ja alveolaarinen keuhkoverenvuoto ”tuntematon”. Tieto DRESS-reaktiosta ja lisäohjeistus potilaille lisättiin myös kohtaan 4.4.

Lisäksi PRAC totesi *Pneumocystis*-infektioita koskevien ilmoitusten perusteella, että valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 on tarpeen lisätä suositus *Pneumocystis*-mikrobiin kohdennetun estohoidon (esim. trimetopriimi-sulfametoksatsoli) harkitsemisesta potilaille, joiden CD4-T-soluarvot ovat alhaiset.

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 tulevaisuudessa 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

<Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleiviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)>

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.4

Kohta ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet” 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, varicella zoster -virus ja sytomegalovirus.

Bendamustiinihydrokloridihoito voi aiheuttaa pitkittynyttä lymfositopeniaa (< 600/μl) ja alhaisia CD4-positiivisia T-solutuloksia (< 200/μl) vähintään 7–9 kuukauden ajan hoidon päättymisestä.

Lymfositopenia 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 estohoitoa.** Sen vuoksi, **Kaikkia** potilaita on seurattava hengitystieoireiden ja -löydösten varalta koko hoidon ajan. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan viipymättä uusista infektion merkeistä, mukaan lukien kuumeesta ja hengitystieoireista.

Bendamustiinihydrokloridihoidon lopettamista tulee harkita, jos havaitaan (opportunistisia) infektioita.

Ihoreaktiot

Erilaisia ihoreaktioita on ilmoitettu. Niitä ovat olleet mm. ihottuma, ~~toksiset ihoreaktiot~~ **vaikeat ihoreaktiot** ja rakkulainen eksanteema. Bendamustiinihydrokloridin käytön yhteydessä on ilmoitettu Stevens–Johnsonin oireyhtymää, ja toksista epidermaalista nekrolyysia **ja DRESS-reaktioita eli lääkereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita.** Osa tapauksista on johtanut kuolemaan. **Potilaalle on kerrottava näiden reaktioiden oireista ja löydöksistä, ja häntä on ohjeistettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos näitä oireita kehittyy.** Joissakin tapauksissa reaktio kehittyi, kun bendamustiinia annettiin yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa, joten tarkkaa syy-seuraussuhdetta ei tiedetä. (...)

- Kohta 4.8

Elinjärjestelmäluokkaan ”Iho ja ihonalainen kudos” on lisättävä seuraava haittavaikutus (esiintymistiheys tuntematon):

- **DRESS-reaktio (lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita)**

Elinjärjestelmäluokkaan ”Iho ja ihonalainen kudos” on lisättävä seuraava haittavaikutus (esiintymistiheys yleinen):

- **Urtikaria**

Elinjärjestelmäluokkaan ”Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina” on lisättävä seuraava haittavaikutus (esiintymistiheys tuntematon):

- **Pneumoniitti**
- **Alveolaarinen keuhkoverenvuoto**

Pakkausseloste

- Kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”

Esiintymistiheys yleinen:

- **Kutiava nokkosihottuma**

Esiintymistiheys tuntematon:

- **Keuhkotulehdus**
- **Keuhkoverenvuoto**

Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai hakeudu heti lääkärin hoitoon, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista (esiintymistiheys tuntematon):

Vakava ihottuma, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Nämä ihottumat voivat esiintyä punoittavina, maalitaulumaisina täplinä tai pyöreinä läiskinä, joiden keskellä on usein rakkalamuodostusta vartalolla. Ihottumaan voi kuulua myös ihon kuoriutumista, haavaumia suun, nielun, nenän, sukuelinten sekä silmien alueella, ja mahdollisesti edeltävästi kuumetta ja flunssan kaltaisia oireita.

Laaia ihottuma, korkea ruumiinlämpö, imusolmukkeiden suureneminen ja muiden elinten oireet (DRESS-reaktio eli lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita).

Hoidon yhteydessä on ilmoitettu joissakin tapauksissa vaikeita ihoreaktioita (Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä). On epäselvää, liittyvätkö nämä reaktiot Levact-hoitoon.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous, syyskuu 2017
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	28.10.2017
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	27.12.2017