

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir bendamústínhydróklóríð, eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

PRAC fór yfir tiltæk gögn um öryggi sem fallið hafa til eftir markaðssetningu lyfsins, birtar vísindagreinar og gögn úr klínískum rannsóknum. PRAC ályktaði að unnt væri að slá föstu orsakasamhengi varðandi eftirtaldar aukaverkanir á grundvelli fjölda tilfella miðað við tíma, samfallandi tímasetningar í meirihluta tilvika, þekkts verkunarháttar bendamústíns og skorts á öðrum sennilegum ástæðum í nokkrum þeirra tilvika sem farið var yfir: Tækifærissýkingar (þ.m.t. ristill, cýtómeegalóveira, lifrabólga B); lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*; blóðfrumnafæð; beinmergsbilun; höfuðverkur; sundl; gáttatif; Stevens – Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekja (toxic epidermal necrolysis); nýrnabilun; mergmisþroski (myelodysplastic syndrome), brátt mergfrumuhvítblæði (acute myeloid leukemia).

Á grundvelli þessa endurskoðunar ályktaði PRAC einnig að þörf væri á endurskoðun núverandi varnaðarorða í kafla 4.4 í Samantekt á eiginleikum lyfs varðandi æxlislýsuheilkenni, tækifærissýkingar og húðviðbrögð. Auk þess hefur verið bætt við varnaðarorðum í kafla 4.4 varðandi hættu á endurvirkjun lifrabólgu B.

Í ljósi þeirra gagna sem lögð eru fram í þeim PSUR-skýrslum sem farið var yfir telur PRAC því að ástæða sé til að breyta upplýsingum um lyf sem innihalda bendamústínhydróklóríð.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir bendamústínhydróklóríð telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda bendamústínhydróklóríð, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda bendamústínhydróklóríð og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

• Kafli 4.4

Endurskoða á varnaðarorð sem hér segir:

Sýkingar

Tilkynnt hefur verið um sýkingar, þ.m.t. lungnabólgu og sýklasótt. Alvarlegar og banvænar sýkingar hafa komið fyrir við notkun bendamústínhydróklóríðs, þ.m.t. tækifærissýkingar svo sem lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*, sýking af völdum hlaupabóluveiru (*varicella zoster*) og sýking af völdum cytómegalóveiru. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sýking haft í för með sér spítalavist, sýklasóttarlost og dauða. Sjúklingar með dauðkyrningafæð og/eða eitilfrumnafæð eftir meðferð með bendamústínhydróklóríði eru næmari fyrir sýkingum. Ráðleggja skal sjúklingum með mergbælingu eftir meðferð með bendamústínhydróklóríði að hafa samband við lækni ef þeir fá einkenni um sýkingu, þ.m.t. sótthita eða einkenni frá öndunarferum.

Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til merkja og einkenna frá öndunarferum allan tímann meðan á meðferð stendur. Ráðleggja á sjúklingum að tilkynna tafarlaust um ný merki sýkinga, þ.m.t. hita og einkenni frá öndunarferum.

Bæta á við varnaðarorðum sem hér segir:

Endurvirkjun lifrabólgu B

Komið hefur fyrir að lifrabólga B hefur endurvirkjast hjá sjúklingum sem eru langvinnir berar veirunnar, eftir að þeir hafa fengið bendamústínhydróklóríð. Sum þessara tilvika leiddu til bráðrar lifrabilunar eða dauða. Skima á fyrir sýkingu af völdum lifrabólgu B veiru hjá sjúklingum áður en meðferð með bendamústínhydróklóríði er hafin. Leita á ráða hjá sérfræðingum í lifrarsjúkdómum og meðferð við lifrabólgu B áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum sem hafa reynst jákvæðir í prófi fyrir lifrabólgu B (þ.m.t. sjúklingum með virkan sjúkdóm) og hjá sjúklingum sem reynast jákvæðir í slíku prófi meðan á meðferð stendur. Fylgjast á vandlega með sjúklingum sem bera lifrabólgu B veiru og þurfa meðferð með bendamústínhydróklóríði, með tilliti til merkja og einkenna lifrabólgu B, allan tímann meðan á meðferðinni stendur og í nokkra mánuði eftir að henni lýkur (sjá kafla 4.8).

Endurskoða á varnaðarorð sem hér segir:

Húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um ýmiss konar húðviðbrögð. Meðal þessara viðbragða hafa verið útbrot, eitrunarviðbrögð í húð og útbrotasótt með blóðrumyndun. Tilkynnt hefur verið um tilvik Stevens – Johnson heilkennis og eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis), sem sum voru banvæn, við notkun bendamústínhydróklóríðs. Sum þessara viðbragða komu fram þegar bendamústínhydróklóríð var gefið samtímis öðrum krabbameinslyfjum, þannig að óvíst er hver tengslin eru nákvæmlega. Þegar fram koma húðviðbrögð geta þau ágerst með tímanum og orðið alvarlegri við frekari meðferð. Ef húðviðbrögð ágerast skal fresta því að gefa [product name]eða hætta því alveg. Þegar fram koma alvarleg húðviðbrögð og grunur leikur á að þau tengist bendamústínhydróklóríði skal hætta meðferð.

Endurskoða á varnaðarorð sem hér segir:

Æxlislýsuheilkenni

Tilkynnt hefur verið um æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome (**TLS**)) samfara meðferð með [product name]hjá sjúklingum í klínískum prófunum. Heilkennið kemur gjarnan fram innan 48 klst. eftir fyrsta skammtinn af [product name] og ef ekki er gripið til neinna úrræða getur það leitt til bráðrar nýrnabilunar og andláts. Meðal forvarna er að sjá til þess að vökvabúskapur sé nægilega góður. Íhuga á fyrirbyggjandi aðgerðir, svo sem viðunandi vökvun, og fylgjast náið eftirlit með efnasamsetningu blóðsins, einkum þéttni kalíúms og þvagsýru og notkun lyfja sem draga úr þéttni þvagsýru í blóði (allópúrínól og rasbúricase), áður en meðferð er hafin. Íhuga má að nota allópúrínól á fyrstu einni til

tveimur vikunum af meðferð með [product name] en ekki endilega sem staðalmeðferð. Hins vegar **Greint** hefur verið greint frá fáeinum tilvikum um Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju þegar bendamústín og allópúrínól eru gefin samtímis.

- **Kafla 4.8**

Endurskoða á eftirfarandi orðalag:

Taflan hér á eftir endurspeglar upplýsingar sem fengist hafa við notkun á bendamústínhydróklóríði í klínískum prófunum.

Bæta á eftirtöldum aukaverkunum við undir líffæraflokknum Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra, með tíðninni:

mjög algengar: **Tækifærissýkingar (þ.m.t. af völdum ristils, cýtómegalóveiru, lifrabólgu B)**

sjaldgæfar: **Lungnabólga af völdum Pneumocystis jirovecii**

Bæta á eftirtöldum aukaverkunum við undir líffæraflokknum Blóð og eitlar, með tíðninni:

sjaldgæfar: **Blóðfrumnafæð**

mjög sjaldgæfar: **Beinmergsbilun**

Bæta á eftirtöldum aukaverkunum við undir líffæraflokknum Taugakerfi, með tíðninni:

mjög algengar: **Höfuðverkur**

algengar: **Sundl**

Bæta á eftirtöldum aukaverkunum við undir líffæraflokknum Hjarta með tíðninni:

tíðni ekki þekkt: **Gáttatíf**

Bæta á eftirtöldum aukaverkunum við undir líffæraflokknum Húð og undirhúð, með tíðninni:

tíðni ekki þekkt: **Stevens – Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis)**

Bæta á eftirtöldum aukaverkunum við undir líffæraflokknum Nýru og þvaggfæri, með tíðninni:

tíðni ekki þekkt: **Nýrnabilun**

Bæta á eftirtöldum aukaverkunum við undir líffæraflokknum Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blóðrur og separ), með tíðninni:

sjaldgæfar: **Mergmisþroski (myelodysplastic syndrome), brátt mergfrumuhvítblæði (acute myeloid leukemia)**

Breyta á eftirtalinni lýsingu valinna aukaverkana fyrir neðan töflu 1 Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með bendamústínhydróklóríði:

(nýr texti er **undirstrikaður og feitletraður**, texti sem á að eyða er **gegnumstrikaður**)

Lýsing valinna aukaverkana

Greint hefur verið frá fáeinum tilvikum um Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju hjá sjúklingum sem notað hafa bendamústín samtímis allópúrínóli eða samtímis allópúrínóli og ritúxímabi. CD4/CD8-hlutfallið getur minnkað. Vart varð við fækkun á eitilfrumum. Hjá ónæmisbældum sjúklingum gæti hættan á sýkingu (t.d. ristli, **sýkingu af völdum cýtómegalóveiru, lungnabólgu af völdum Pneumocystis jirovecii**) aukist.

Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um drep eftir að lyfið hefur verið gefið utan æðar fyrir slysi og einnig eitrunardreplos húðþekju, æxlislýsuheilkenni og bráðaofnæmi.

Tilkynnt hefur verið um nýmyndun æxla (secondary), þ.m.t. mergmisþroskaheilkenni, mergfrumnafjölgunarsjúkdóma, brátt kyningahvítblæði og berkjukrabbamein. Ekki hefur verið skorið úr um hvort tengsl séu við meðferð með [product name].

Hætta á mergmisþroska (myelodysplastic syndrome) og bráðu mergfrumuhvítblæði (acute myeloid leukaemia) er aukin hjá sjúklingum sem fá meðferð með alkýlerandi efnum (þ.m.t. bendamústín).

Afleiddur illkynja sjúkdómur getur komið fram mörgum árum eftir að meðferðinni með krabbameinslyfinu var hætt.

Fylgiseðill

Endurskoða á varnaðarorð sem hér segir:

2. Áður en byrjað er að nota [product name]

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun [product name]

...

- ef fram koma viðbrögð í húð meðan á meðferð með [product name] stendur. Viðbrögðin geta ágerst.
- **ef sársaukafull rauð eða fjólublá útbrot sem breiðast út, ásamt blöðrum og/eða öðrum sárum, byrja að koma fram í slímhúð (t.d. í munni og á vörum), einkum ef þú hefur áður fengið ljósnæmi, sýkingar í öndunarferum (t.d. berkjubólgu) og/eða hita.**
- ef fyrir hendi er hjartasjúkdómur (t.d. hjartaáfall, brjóstverkur, alvarlegar hjartsláttartruflanir).
- ef þú tekur eftir verk í síðunni, blóði í þvagi eða minnkuðu þvagmagni. Þegar sjúkdómurinn er mjög alvarlegur er ekki víst að líkaminn geti hreinsað út öll úrgangsefnin frá deyjandi krabbameinsfrumum. Þetta er kallað æxlislýsuheilkenni og getur valdið nýrnabilun og hjartavandamálum innan 48 klst. frá fyrsta skammtinum af [product name]t. ~~Lækninum verður kunnugt um þennan möguleika og~~ **Læknirinn gæti gert ráðstafanir til að tryggja að þú fáiir nægan vökva** og gæti gefið **þér** önnur lyf í forvarnaskyni.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Bæta á eftirtöldum aukaverkunum við með tíðninni mjög algengar:

- **Höfuðverkur**

Bæta á eftirtöldum aukaverkunum við með tíðninni algengar:

- **Sundl**

Bæta á eftirtöldum aukaverkunum við með tíðninni sjaldgæfar:

- **Lítill framleiðsla allra blóðfrumna (mergmisþroski)**
- **Brátt hvítblæði**

Bæta á eftirtöldum aukaverkunum við með tíðninni mjög sjaldgæfar:

- **Minnguð starfsemi beinmergs, sem getur valdið vanlíðan eða komið fram í blóðprófum**

Bæta á eftirtöldum aukaverkunum við með tíðni ekki þekkt:

- **Nýrnabilun**
- **Óreglulegur og oft hraður hjartsláttur (gáttatíf)**
- **Sársaukafull rauð eða fjólublá útbrot sem breiðast út, ásamt blöðrum og/eða öðrum sárum, sem byrja að koma fram í slímhúð (t.d. í munni og á vörum), einkum ef þú hefur áður fengið ljósnæmi, sýkingar í öndunarferum (t.d. berkjubólgu) og/eða hita.**

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur september 2016
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	29. október 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	28. desember 2016