

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir bendamústínhydróklóríð, eru vísindalegar niðurstöður svohljóðandi:

Eftir skoðun gagna úr eftirliti eftir markaðssetningu, klínískum rannsóknum og birtum niðurstöðum, telur PRAC að ekki sé hægt að útiloka að tengsl séu á milli notkunar bendamústíns og lyfjaviðbragða sem lýsa sér með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)), ofsakláða, ásamt lungnabólgu og blæðingu í lungnablöðrum og fer því fram á að lyfjaupplýsingar séu uppfærðar þannig að þær endurspegli þessar aukaverkanir, með tíðninni ekki þekkt, algengar og ekki þekkt, í þessari röð. Auk þess var kafli 4.4 uppfærður með viðbótarupplýsingum fyrir sjúklinga þar sem fram kæmu upplýsingar um DRESS.

Auk þess, taldi PRAC nauðsynlegt að uppfæra kafla 4.4 í SmPC með ráðleggingum um að íhuga fyrirbyggjandi sýklalyfjameðferð (t.d. trimethoprim-sulfamethoxazole) hjá sjúklingum með lága CD4 T-frumutölu vegna tilkynninga um sýkingar í lungum.

Uppfærsla var gerð á fylgiseðlinum til samræmis.

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 virka efnið 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 viðkomandi aðildarríki og umsækjendur/markaðsleyfishafar með 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 lyfjaupplýsinga (nýr texti undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun skal uppfæra á eftirfarandi hátt:

Sýkingar

Alvarlegar og banvænar sýkingar hafa komið fyrir við notkun bendamústínhydróklóríðs, þ.m.t. bakteríu- (sýklasótt, lungnabólga) og tækifærissýkingar svo sem lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*, sýking af völdum hlaupabóluveiru (*varicella zoster*) og sýking af völdum cýtómegalóveiru. Meðferð með bendamústínhydróklóríði getur valdið langvinnri eitilfrumnafæð (< 600/μl) og fáum CD4-jákvæðum T frumum (T hjálparfrumum) (< 200/μl) í a.m.k. 7-9 mánuði eftir að meðferð er lokið. Oftar er greint frá eitilfrumnafæð og eyðingu CD4-jákvæðra T frumna hjá sjúklingum sem fá bendamústín samhliða rituximabi. Sjúklingar með eitilfrumnafæð og fáar CD4-jákvæðar T frumur eftir meðferð með bendamústínhydróklóríði eru næmari fyrir (tækifæris-) sýkingum. **Íhuga á fyrirbyggjandi meðferð við lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii* ef um er að ræða fáar CD4-jákvæðar T frumur (<200/μl).** Fylgjast á því með öllum sjúklingum með tilliti til einkenna frá öndunarfarum allan tímann meðan á meðferð stendur. Ráðleggja á sjúklingum að tilkynna tafarlaust um ný einkenni sýkinga, þ.m.t. hita og einkenni frá öndunarfarum. Íhuga skal að stöðva meðferð með bendamústínhydróklóríði ef merki eru um (tækifæris-) sýkingar.

Húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um fjölda húðviðbragða. Meðal þessara viðbragða hafa verið útbrot, ~~eitrunarviðbrögð~~ **alvarleg húðviðbrögð** og útbrot með blöðrumyndun. Tilkynnt hefur verið um tilvik Stevens – Johnson heilkennis, ~~og~~ eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis) **og lyfjaviðbrögð með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS)**, sem sum voru banvæn, við notkun bendamústínhydróklóríðs. **Þeir sem ávísa lyfinu eiga að kenna sjúklingum að þekkja einkenni þessara aukaverkana og benda þeim á að leita læknis tafarlaust ef þeir fá slík einkenni.** Sum þessara viðbragða komu fram þegar bendamústínhydróklóríð var gefið samhliða öðrum krabbameinslyfjum, þannig að óvíst er hver tengslin eru nákvæmlega. (...)

- Kafli 4.8

Bæta skal eftirfarandi aukaverkun við undir líffæraflokkinn húð og undirhúð, af tíðninni ekki þekkt.

- **Lyfjaviðbrögð með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS).**

Bæta skal eftirfarandi aukaverkun við undir líffæraflokkinn húð og undirhúð, af tíðninni algeng.

- **Ofsakláði**

Bæta skal eftirfarandi aukaverkunum við undir líffæraflokkinn öndunarfæri, brjósthol og miðmæti, af tíðninni ekki þekkt.

- **Lugnabólga**
- **blæðing í lungnablöðrum**

Fylgiseðill

- Kafli 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Tíðni algeng:

- útbrot með kláða (ofsakláði)

Tíðni ekki þekkt:

- lungnabólga
- blæðing úr lungum

Hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú tekur eftir einhverjum eftirfarandi aukaverkana (tíðni ekki þekkt):

Alvarleg húðútbrot, þar með talið Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju. Útbrotin geta sést á bolnum sem rauðleitar afmarkaðar húðdröfnur eða hringlaga blettir, oft með blöðrumyndun í miðjunni, húðflögnun, sár í munni, koki, nefi, kynfærum eða augum og fyrirboði þeirra getur verið hiti og flensulík einkenni.

Útbreidd útbrot, hár sótthiti, stækkaðir eitlar og einkenni frá öðrum líffærum (lyfjaviðbrögð með eósíníklafjöld og altækum einkennum sem einnig eru þekkt sem DRESS eða lyfjaofnæmisheilkenni.

Tilkynnt hefur verið um fæcin tilvik um alvarleg húðviðbrögð (Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju). Tengsl þessara viðbragða við Levact eru óljós.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessara breytinga

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessara breytinga

CMDh samþykki á niðurstöðunni:	September 2017 CMDh fundur
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	28. október 2017
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	27. desember 2017