

## **Anness I**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal bendamustine hydrochloride, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Il-PRAC irreveda d-data tas-sigurtà wara t-tqegħid tas-suq, letteratura ppubblikata u data minn provi kliniċi. Il-PRAC ikkonkluda li tista' tiġi stabbilita assoċjazzjoni każwali għall-ADR elenkati hawn taħt, abbażi tan-numru ta' każijiet maż-żmien, l-assoċjazzjoni temporali fil-maġġoranza tal-każijiet, il-mod ta' azzjoni magħruf ta' bendamustine, u l-assenza ta' etjoloġiji alternattivi plawżibbli f'xi wħud mill-każijiet riveduti: infezzjoni opportunistika (inkluż Herpes zoster, ċitomegalovirus, epatite B); pulmonite tat-tip Pneumocystis jirovecii; panċitopenija; insuffiċjenza tal-mudullun; uġiġħ ta' ras; sturdament; fibrillazzjoni atrijali; sintrome ta' Stevens - Johnson, nekroliżi epidermali tossika (TEN); insuffiċjenza tal-kliewi; sindromu majelodisplastiku, lewkimja tal-mijelojde akuta.

Abbażi ta' dan ir-rieżami, il-PRAC ikkonkluda wkoll li kien hemm bżonn li jiġu riveduti t-twissijiet eżistenti f'sezzjoni 4.4 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rigward is-sindromu ta' lisi tat-tumur, infezzjonijiet opportunistiċi u reazzjonijiet tal-ġilda. Barra minn hekk giet inkluża twissija f'sezzjoni 4.4 rigward ir-riskju ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B.

Għaldaqstant, minħabba t-tagħrif ipprezentat fil-PSUR(s) rivedut(i), il-PRAC qies li t-tibdil għall-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom bendamustine hydrochloride kien meħtieġ.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq**

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal bendamustine hydrochloride, is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom bendamustine hydrochloride mhuwiex mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom bendamustine hydrochloride huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet tat-tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

## **Anness II**

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali  
awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

**Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Informazzjoni dwar il-Prodott** (test ġdid sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

## **Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott**

- Sezzjoni 4.4

Twissija għandha tiġi riveduta kif ġej:

Infezzjonijiet

~~Infezzjoni, inkluż pulmonite u sepsis, ġew irrapportati.~~ **Sehhew infezzjonijiet serji u fatali b'bendamustine hydrochloride, inkluż infezzjonijiet opportunistiċi bħal pulmonite tat-tip Pneumocystis jirovecii (PJP), virus tal-varicella zoster (VZV) u ċitomegalovirus (CMV).** F'każijiet rari, l-infezzjoni ġiet assoċjata ma' rikoveru l-isptar, xokk settiku u mewt. Pazjenti b'newtopenija u/jew limfopenija li jkunu qegħdin jiġu kkurati b'bendamustine hydrochloride huma aktar suxxettibbli għal infezzjonijiet. Pazjenti b'majelosoppressjoni li jkunu qegħdin jiġu kkurati b'bendamustine hydrochloride għandhom jingħataw parir biex jikkuntattjaw tabib jekk ikollhom sintomi jew sinjali ta' infezzjoni, inkluż deni jew sintomi respiratorji. **Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi respiratorji matul il-kura. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrapportaw sinjali ġodda ta' infezzjoni, inkluż deni jew sintomi respiratorji minnufih.**

Għandha tiżdied twissija kif ġej:

### **Attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B**

**Sehhet attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B f'pazjenti li jgħorru b'mod kroniku dan il-virus wara li dawn il-pazjenti ngħataw bendamustine hydrochloride. Xi każijiet irriżultaw f'indeboliment tal-fwied akut jew f'riżultat fatali. Il-pazjenti għandhom jiġi ttestjati għall-infezzjoni bl-HBV qabel ma jibdew il-kura b'bendamustine hydrochloride. Esperti f'mard tal-fwied u fil-kura tal-epatite B għandhom jiġu kkonsultati qabel ma tinbeda l-kura f'pazjenti b'testijiet pożittivi għall-epatite B (inklużi dawk b'mard attiva) u għal pazjenti li jiġu ttestjati pożittivi għall-infezzjoni bl-HBV waqt il-kura. Persuni li għandhom l-HBV li jeħtieġu l-kura b'bendamustine hydrochloride għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni bl-HBV attiva matul it-terapija u għal diversi xhur wara t-twaqqif tat-terapija (ara sezzjoni 4.8).**

Twissija għandha tiġi riveduta kif ġej:

Reazzjonijiet tal-ġilda

Ġew irrapportati għadd ta' reazzjonijiet tal-ġilda. Dawn l-avvenimenti kienu jinkludu raxx, reazzjonijiet tal-ġilda tossiċi u bullous exanthema. **Ġew irrapportati każijiet ta' Sindrome ta' Stevens - Johnson (SJS) u nekroliżi epidermali tossika, bl-użu ta' bendamustine hydrochloride.** Sehħew xi avvenimenti meta bendamustine hydrochloride ngħata flimkien ma' agenti oħrajn ta' kontra l-kancer, għalhekk ir-relazzjoni preċiża hija incerta. Fejn isehħu reazzjonijiet tal-ġilda, dawn jistgħu jkunu progressivi u jistgħu jżidu fis-severità permezz ta' aktar kura. Jekk ir-reazzjonijiet tal-ġilda huma progressivi, [prodcut name] għandu jitwaqqaf temporanjament jew jitwaqqaf għal kollox. Għal

reazzjonijiet severi tal-ġilda fejn hija ssuspettata relazzjoni ma' bendamustine hydrochloride, il-kura għandha titwaqqaf għal kollox.

Twissija għandha tiġi riveduta kif ġej:

Sindromu ta' lisi tat-tumur

Ġie rrapportat sindromu ta' lisi tat-tumur **(TLS)** bil-kura b'[product name] f'pazjenti fi provi kliniċi. Il-bidu għandu tendenza li jkun fi żmien 48 siegħa wara l-ewwel doża ta' [product name]u, mingħajr intervent, jista' jwassal għal indeboliment renali akut u mewt. Miżuri preventivi ~~jinkludu~~ **bħal idratazzjoni** adegwata ~~status tal-volum~~, monitoraġġ mill-qrib tal-kimika tad-demm, b'mod partikolari l-livelli tal-potassju u ta' aċidu uriku fid-demm, **u l-użu ta' aġenti hypouricemic (allopurinol u rasburicase) għandhom jiġu kkunsidrati qabel it-terapija.** ~~L-użu ta' allopurinol waqt l-ewwel sat-tieni ġimgħa tat-terapija b'[product name] jista' jittqies, iżda mhux neċessarjament, bħala standard. Madankollu, kien hemm xi ftit każijiet tas-Sindrome Stevens-Johnson u ta' Nekroliżi Epidermali Tossika rrapportati meta bendamustine u allopurinol ingħataw fl-istess ħin.~~

- Sezzjoni 4.8

Il-kliem li ġej għandu jiġi rivedut:

It-tabella ta' hawn taħt tirrifletti d-data miskuba b'bendamustine hydrochloride ~~fi provi kliniċi.~~

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdiedu taħt is-SOC (sistema tal-klassifika tal-organi) Infazzjonijiet u infestazzjonijiet bi frekwenza:

komuni ħafna: **Infazzjoni opportunistika (inkluż Herpes zoster, ċitomegalovirus, epatite B)**

mhux komuni: **Pulmonite tat-tip Pneumocystis jirovecii**

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdiedu taħt is-SOC Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika bi frekwenza:

mhux komuni: **Panċitopenija**

rari: **Insuffiċjenza tal-mudullun**

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdiedu taħt is-SOC Disturbi fis-sistema nervuża bi frekwenza:

Komuni ħafna: **Uqigħ ta' ras**

komuni: **Sturdament**

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdiedu taħt is-SOC Disturbi fil-qalb bi frekwenza:

mhux magħrufa: **Fibrillazzjoni atrijali**

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdiedu taħt is-SOC Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda bi frekwenza

mhux magħrufa: **Sindrome ta' Stevens - Johnson, Nekroliżi Epidermali Tossika (TEN)**

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejja għandha tiżdied taħt is-SOC Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja bi frekwenza:

mhux magħrufa: **Insuffiċjenza renali**

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdiedu taħt is-SOC Neoplażmi beninni, malinni bi frekwenza:

mhux komuni: **Sindromu majelodisplastiku, lewkimja tal-mijelojde akuta**

Id-deskrizzjoni li ġejja ta' reazzjonijiet avversi magħżula għandha tiġi emendata taħt Tab.1 Reazzjonijiet avversi f'pazjenti kkurati b'bendamustine hydrochloride:

(test ġdid **sottolinjat u b'tipa grassa**, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

#### **Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula**

~~Numru żgħir ta' każijiet ta' Sindrome Stevens Johnson u ta' Nekroliżi Epidermali Tossika ġew irrappurtati f'pazjenti li jużaw bendamustine flimkien ma' allopurinol jew flimkien ma' allopurinol u rituximab.~~

Il-proporzjon CD4/CD8 jista' jitnaqqas. Deher tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti. F'pazjenti immunosuppressati, jista' jiżdied ir-riskju ta' infezzjoni (eż b'herpes zoster, **CMV, PJP**)

Kien hemm rapporti iżolati ta' nekrozi wara amministrazzjoni ekstrasvaskulari aċċidentali u ~~nekroliżi epidermali tossika~~, sindromu ta' lisi tat-tumur u anafilassi.

~~Hemm rapporti ta' tumuri sekondarji, inkluż sindromu majelodisplastiku, disturbi majeloproliferattivi, lewkimja tal-mijelojde akuta u karċinoma fil-bronki. L-assocjazzjoni ma' terapija b'bendamustine hydrochloride ma' gietx determinata.~~

**Ir-riskju ta' sindromu majelodisplastiku u lewkimji tal-mijelojde akuta jiżdied f'pazjenti kkurati b'aġenti alkaliti (inkluż bendamustine). Tumor malinn sekondariju jista' jiżviluppa diversi snin wara li l-kimoterapija tkun twaqqfet.**

#### **Fuljett ta' Tagħrif**

Twissija għandha tiġi riveduta kif ġej:

#### **2. QABEL MA TUŻA [PRODUCT NAME]**

##### **Oqgħod attent ħafna b'[product name]**

...

- f'każ ta' reazzjonijiet fuq il-ġilda tiegħek waqt il-kura b'[product name]. Ir-reazzjonijiet jistgħu jiżidu s-severità.
- **f'każ li fil-membrana mukuża jibda jidher (eż. il-ħalq u x-xofftejn) raxx aħmar jew jagħti fil-vjola li jikkawża uġiġh u li jinfirex u infafet u/jew leżjonijiet oħrajn, b'mod partikolari jekk qabel kellek sensitività għad-dawl, infezzjonijiet tas-sistema respiratorja (eż. bronkite) u/jew deni.**
- f'każijiet ta' mard tal-qalb eżistenti (eż. attakk tal-qalb, uġiġh fis-sider, ritmi tal-qalb disturbati b'mod sever).
- f'każ li tinnota xi uġiġh fil-ġnub tiegħek, demm fl-awrina jew ammont ta' awrina mnaqqas. Meta l-marda tiegħek tkun severa ħafna, ġismek ma jkunx kapaċi jnaddaf il-prodotti żejda kollha miċ-ċelluli tal-kanċer li qed imutu. Dan jissejjaħ sindromu ta' lisi tat-tumur u jista' jikkawża insuffiċjenza tal-kliwi u problemi bil-qalb fi żmien 48 siegħa wara l-ewwel doża ta' [product name]. It-tabib tiegħek se jkun konxju ta' dan jista' **jiżgura li inti idratat/a b'mod adegwat u** jagħtik mediċini oħra biex jgħinu jevitaw dan.

#### 4. EFFETTI SEKONDARJI POSSIBBLI

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdiedu bi frekwenza ta' komuni ħafna:

- **Uġigh ta' ras**

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdiedu bi frekwenza ta' komuni:

- **Sturdament**

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdiedu bi frekwenza ta' komuni:

- **Produzzjoni ineffettiva taċ-ċelluli kollha tad-dem (sindromu majelodisplastiku)**
- **Lewkimja akuta**

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdiedu bi frekwenza ta' rari:

- **Tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun tiegħek, li jista' jagħmlek tħossok ma tiflaħx jew jidher fit-testijiet tad-dem tiegħek.**

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdiedu bi frekwenza mhux magħrufa:

- **Insuffiċjenza renali**
- **Tahbit tal-qalb irregolari u spiss rapidu (fibrillazzjoni atrijali)**
- **Raxx aħmar jew jagħti fil-vjola li jikkawża uġigh u li jinfirex u infafet u/jew leżjonijiet oħrajn jibdew jidhru fil-membrana mukuża (eż. il-ħalq u x-xofftejn), b'mod partikolari jekk kellek qabel sensitività għad-dawl, infezzjonijiet tas-sistema respiratorja (eż. bronkite) u/jew deni.**

### **Anness III**

**Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni**

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

|                                                                                                                                           |                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:                                                                                                        | Laqgħa tas-CMDh Settembru 2016 |
| Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:                                    | 29 ta' Ottubru 2016            |
| Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq): | 28 ta' Diċembru 2016           |