

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Hydroxycarbamid (außer für zentral zugelassene Arzneimittel) zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Es wurde eine hohe Anzahl an Fällen von Hydroxycarbamid mit berichteter interstitieller Lungenerkrankung identifiziert, einschließlich Fälle mit positiver Re-Challenge (erneutes Auftreten der Symptome nach Wiederaufnehmen der Einnahme des Arzneimittels), positiver De-Challenge (Verschwinden der Symptome nach Absetzen des Arzneimittels) und tödlichem Ausgang. Die Zeit bis zum Einsetzen variierte von Tagen bis zu mehreren Jahren und wird als nicht vorhersehbar eingestuft. In den meisten Fällen führte ein Absetzen von Hydroxycarbamid zusammen mit der Gabe von Kortikosteroiden zu einer raschen Besserung. Aufgrund der hohen Anzahl von Fällen, in denen eine beitragende Rolle von Hydroxycarbamid nicht ausgeschlossen werden konnte, und aufgrund der Schwere der UAW ist eine Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Abschnitt 4.4 und 4.8 gerechtfertigt.

Die Entwicklung von Nicht-Melanom-Hautkrebs ist ein ausführlich beschriebenes Risiko von Hydroxycarbamid. Sie tritt am häufigsten an sonnenexponierten Hautstellen, bei Patienten mit Fitzpatrick-Hauttyp I und II und bei älteren Patienten mit höherer kumulativer Exposition gegenüber UV-Strahlung auf. Rezidive und Hautkrebs wurden mehrere Jahre nach Absetzen der Hydroxycarbamid-Therapie beobachtet, was eine langfristige Überwachung erforderlich macht. Daher sollte Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels dahingehend geändert werden, dass relevante Informationen zur Minimierung des Hautkrebsrisikos aufgenommen werden.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Hydroxycarbamid (außer für zentral zugelassene Arzneimittel) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Hydroxycarbamid enthalten (außer zentral zugelassene Arzneimittel), vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen an der Produktinformation, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden). Sofern weitere Arzneimittel, die Hydroxycarbamid-haltige Arzneimittel (außer zentral zugelassene Arzneimittel) enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern..

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die relevanten Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~).

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Es sind folgende Warnhinweise hinzuzufügen:

Bei langfristig mit Hydroxycarbamid behandelten Patienten wurde über Hautkrebs berichtet. Patienten sind anzuweisen, die Haut vor Sonnenexposition zu schützen. Darüber hinaus sollten Patienten ihre Haut während der Behandlung und nach Absetzen der Therapie mit Hydroxycarbamid eigenständig untersuchen und im Rahmen von routinemäßigen Kontrollterminen auf sekundäre Malignome hin untersucht werden.

(...)

Atemwegserkrankungen:

Interstitielle Lungenerkrankung, einschließlich Lungenfibrose, Lungeninfiltration, Pneumonitis und Alveolitis/allergischer Alveolitis wurden bei gegen myeloproliferative Neoplasien behandelten Patienten berichtet und können tödlich verlaufen. Patienten, bei denen Pyrexie, Husten, Dyspnoe oder andere Atemwegssymptome auftreten, sind engmaschig zu überwachen, zu untersuchen und zu behandeln. Ein abruptes Absetzen von Hydroxycarbamid sowie eine Behandlung mit Kortikosteroiden scheinen mit einem Abklingen der die Lunge betreffenden Ereignisse einherzugehen (siehe Abschnitt 4.8).

- Abschnitt 4.8

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) sollte(n) unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Nicht bekannt: Interstitielle Lungenerkrankung

Packungsbeilage

Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bei langfristig mit Hydroxycarbamid behandelten Patienten wurde über Hautkrebs berichtet. Während der Behandlung und nach Absetzen der Therapie mit Hydroxycarbamid sollten Sie Ihre Haut vor der Sonne schützen und regelmäßig selbst untersuchen. Ihr Arzt wird Ihre Haut im Rahmen routinemäßiger Kontrolltermine ebenfalls untersuchen.

Abschnitt 4

Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Symptome wie die folgenden auftreten:

-Fieber, Husten oder Atemprobleme; diese könnten Anzeichen für eine schwerwiegende Lungenerkrankung sein (Häufigkeit nicht bekannt)

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juli 2018
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	8. September 2018
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	7. November 2018