

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor bendamustinehydrochloride, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens uit klinische onderzoeken over progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) bij patiënten die worden behandeld met bendamustine in combinatie met andere stoffen, waaronder in sommige gevallen een nauwe temporele relatie, en gezien een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen bendamustine en PML ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die bendamustine bevatten, overeenkomstig dient te worden aangepast.

Gezien de temporele relatie, het plausibele werkingsmechanisme en de ernst van PML, heeft het PRAC geconcludeerd dat er een waarschuwing moet worden opgenomen in rubriek 4.4 van de SmPC. De productinformatie van producten die bendamustinehydrochloride bevatten, dient overeenkomstig te worden aangepast.

Gezien de beschikbare gegevens uit twee klinische onderzoeken over non-melanoomhuidkanker bij patiënten die worden behandeld met bendamustine bevattende regimes, waaronder in sommige gevallen een nauwe temporele relatie, en gezien een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen bendamustinehydrochloride en vormen van non-melanoomhuidkanker ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die bendamustinehydrochloride bevatten, overeenkomstig dient te worden aangepast.

Rubriek 4.4 van de SmPC wordt aangepast om een waarschuwing over PML en non-melanoomhuidkanker toe te voegen. De bijsluiter wordt overeenkomstig bijgewerkt.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor bendamustinehydrochloride is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) bendamustinehydrochloride bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die bendamustinehydrochloride bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

De volgende wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die de werkzame stof bendamustinehydrochloride bevatten, worden aanbevolen (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~):

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing dient als volgt te worden gewijzigd:

Infecties

Ernstige en fatale infecties zijn opgetreden met bendamustinehydrochloride, waaronder bacteriële (sepsis, pneumonie) en opportunistische infecties, zoals Pneumocystis jiroveci-pneumonie (PJP); varicella-zostervirus (VZV) en cytomegalovirus (CMV). **Er zijn gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), waaronder gevallen met fatale afloop, gemeld na het gebruik van bendamustine, voornamelijk in combinatie met rituximab of obinutuzumab.**

Behandeling met bendamustinehydrochloride kan langdurige lymfocytopenie (< 600/μl) en lage aantallen CD4-positieve T-cellen (T-helpercellen) (< 200/μl) veroorzaken voor ten minste 7-9 maanden na afloop van de behandeling. Lymfocytopenie en CD4-positieve T-cel-depletie zijn meer uitgesproken wanneer bendamustine wordt gecombineerd met rituximab. Patiënten met lymfopenie en lage aantallen CD4-positieve T-cellen na een behandeling met bendamustinehydrochloride zijn vatbaarder voor (opportunistische) infecties. In het geval van een laag aantal CD4-positieve T-cellen (< 200/μl) moet een Pneumocystis jiroveci-pneumonie (PJP) profylaxe worden overwogen. Alle patiënten moeten worden gecontroleerd op respiratoire klachten en symptomen gedurende de behandeling. Patiënten moeten worden geadviseerd nieuwe tekenen van infectie, waaronder koorts of respiratoire symptomen, direct te melden. Stoppen met bendamustinehydrochloride moet worden overwogen wanneer er tekenen van (opportunistische) infecties zijn.

Overweeg PML in de differentiële diagnose bij patiënten met nieuwe of verergerende neurologische, cognitieve of gedragsmatige klachten of symptomen. Indien PML wordt vermoed, dienen passende diagnostische onderzoeken te worden verricht en de behandeling te worden onderbroken totdat PML is uitgesloten.

Een waarschuwing dient als volgt te worden toegevoegd:

Non-melanoomhuidkanker

In klinische onderzoeken is een verhoogd risico op non-melanoomhuidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom) waargenomen bij patiënten die werden behandeld met therapieën die bendamustine bevatten. Periodiek onderzoek van de huid wordt aanbevolen voor alle patiënten, in het bijzonder voor degenen met risicofactoren voor huidkanker.

Bijsluiter

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Laat het uw arts onmiddellijk weten als u of iemand anders bij u op enig moment tijdens of na uw behandeling het volgende opmerkt: geheugenverlies, moeite met denken, moeite met lopen of verlies van het gezichtsvermogen. Deze verschijnselen kunnen het gevolg zijn van een zeer zeldzame, maar ernstige herseninfectie die dodelijk kan zijn (progressieve multifocale leuko-encefalopathie of PML).

Neem contact op met uw arts als u verdachte huidveranderingen opmerkt. Er kan bij het gebruik van dit geneesmiddel namelijk een verhoogd risico bestaan op bepaalde soorten huidkanker (non-melanoomhuidkanker).

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	September 2020, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	1 november 2020
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	31 december 2020