

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 het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

:

Het PRAC heeft de beschikbare post-marketinggegevens over de veiligheid, de gepubliceerde literatuur en de gegevens uit klinische studies beoordeeld. Het PRAC is tot de conclusie gekomen dat er een causaal verband kan worden vastgesteld voor de hieronder opgesomde bijwerkingen, op basis van het aantal gevallen in de loop van de jaren, het temporeel verband in de meerderheid van de gevallen, het bekende werkingsmechanisme van bendamustine en de afwezigheid van plausibele alternatieve etiologieën bij sommige van de beoordeelde gevallen: opportunistische infecties (waaronder herpes zoster, cytomegalovirus, hepatitis B); pneumocystis jiroveci pneumonia; pancytopenie; beenmergfalen; hoofdpijn; duizeligheid; voorkamerfibrillatie; stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN); nierfalen; myelodysplastisch syndroom, acute myeloïde leukemie.

Op basis van deze beoordeling heeft het PRAC eveneens geconcludeerd dat de noodzaak bestaat tot een herziening van de bestaande waarschuwingen in rubriek 4.4 van de SPK met het oog op tumorlyssyndroom, opportunistische infecties en huidreacties. Daarnaast is in rubriek 4.4 een waarschuwing opgenomen aangaande het risico op reactivatie van hepatitis B.

Derhalve is het PRAC, gezien de gegevens die gepresenteerd worden in de beoordeelde PSUR('s), van mening dat veranderingen in de productinformatie van bendamustinehydrochloride bevattende geneesmiddelen, gerechtvaardigd zijn.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

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

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor bendamustinehydrochloride is de CMDh van mening dat de baten-ricoverhouding van de geneesmiddelen die bendamustinehydrochloride bevatten, ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMDh 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) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

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

Wijzigingen aan te brengen in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderlijnd en in het vet, verwijderde tekst ~~doorgestreept~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing dient als volgt gewijzigd te worden:

Infecties

~~Infecties, waaronder ook pneumonie en sepsis, zijn gerapporteerd. In zeldzame gevallen is de infectie in verband gebracht met ziekenhuisopname, septische shock en overlijden. Patiënten met neutropenie en/of lymfopenie zijn na een behandeling met bendamustinehydrochloride vatbaarder voor infecties. Patiënten met myelosuppressie na een behandeling met bendamustinehydrochloride dienen hun arts te raadplegen indien symptomen van infectie, zoals koorts of respiratoire symptomen, optreden.~~ **Er zijn ernstige en fatale infecties opgetreden bij bendamustinehydrochloride, waaronder opportunistische infecties zoals pneumocystis jiroveci pneumonia (PJP); varicellazostervirus (VZV) en cytomegalovirus (CMV).** **Patiënten dienen gedurende de volledige behandeling gecontroleerd te worden op respiratoire tekenen en symptomen. De patiënten dienen geadviseerd te worden nieuwe tekenen van een infectie, met inbegrip van koorts of respiratoire symptomen, zo snel mogelijk te melden.**

Een waarschuwing dient als volgt toegevoegd te worden:

Reactivatie van hepatitis B

Reactivatie van hepatitis B heeft zich voorgedaan bij patiënten die chronische dragers zijn van dit virus, nadat zij bendamustinehydrochloride hadden gekregen. Een aantal gevallen heeft tot acuut leverfalen geleid of kende een fatale afloop. Patiënten dienen op HBV-infectie getest te worden alvorens een behandeling met bendamustinehydrochloride te initiëren. Specialisten in leverziekten en in de behandeling van hepatitis B dienen geconsulteerd te worden alvorens de behandeling te initiëren bij patiënten die positief testen op hepatitis B (ook diegenen met actieve ziekte) alsook bij patiënten die tijdens de behandeling positief testen voor HBV-infectie. Dragere van HBV die een behandeling met bendamustinehydrochloride nodig hebben, dienen gedurende de volledige behandeling en tot enkele maanden na beëindiging van de behandeling zorgvuldig gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van een actieve HBV-infectie (zie rubriek 4.8).

Een waarschuwing dient als volgt gewijzigd te worden:

Huidreacties

Er is een aantal huidreacties gerapporteerd. Deze voorvallen betroffen huiduitslag, toxische huidreacties en bulleus exantheem. **Er zijn gevallen van het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), sommige fataal, gemeld bij het gebruik van bendamustinehydrochloride.** Sommige voorvallen traden op wanneer bendamustinehydrochloride in combinatie met andere antikankermiddelen werd gegeven, waardoor het precieze verband onzeker is. Als huidreacties optreden, kunnen deze progressief zijn en in ernst toenemen gedurende de behandeling. Als huidreacties progressief verlopen, dient [product name] te worden onderbroken of

gestaakt. Als er ernstige huidreacties zijn waarbij een vermoedelijk verband bestaat met bendamustinehydrochloride, dient de behandeling te worden stopgezet.

Een waarschuwing dient als volgt gewijzigd te worden:

Tumorlyssyndroom

In klinische studies is tumorlyssyndroom **(TLS)** geassocieerd met behandeling met [product name] gerapporteerd bij patiënten. Het treedt gewoonlijk op binnen 48 uur na de eerste dosis [product name] en kan, zonder interventie, leiden tot acuut nierfalen en overlijden. Preventieve maatregelen ~~omvatten~~ **zoals** een adequate **hydratievolumestatus**, strikte controle van de bloedchemiewaarden, met name van kalium en urinezuur, **en het gebruik van middelen die hyperurikemie tegengaan (allopurinol en rasburicase) dienen overwogen te worden voorafgaand aan de behandeling.** ~~Gebruik van allopurinol tijdens de eerste week of de eerste twee weken van de behandeling met [product name] kan overwogen worden, maar niet noodzakelijk als standaard. Er zijn echter Enkele gevallen van het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse zijn gerapporteerd wanneer bendamustine en allopurinol gelijktijdig werden toegediend.~~

• Rubriek 4.8

De volgende formulering dient gewijzigd te worden:

De onderstaande tabel geeft de gegevens weer die bij bendamustinehydrochloride ~~in klinische studies~~ zijn verzameld.

De volgende bijwerkingen dienen toegevoegd te worden aan de systeem/orgaanklasse Infecties en parasitaire aandoeningen met als frequentie:

Zeer vaak: **opportunistische infecties (waaronder herpes zoster, cytomegalovirus, hepatitis B)**

Soms: **pneumocystis jiroveci pneumonia**

De volgende bijwerkingen dienen toegevoegd te worden aan de systeem/orgaanklasse Bloed- en lymfestelselaandoeningen met als frequentie:

Soms: **pancytopenie**

Zelden: **beenmergfalen**

De volgende bijwerkingen dienen toegevoegd te worden aan de systeem/orgaanklasse Zenuwstelselaandoeningen met als frequentie:

Zeer vaak: **hoofdpijn**

Vaak: **duizeligheid**

De volgende bijwerkingen dienen toegevoegd te worden aan de systeem/orgaanklasse Hartaandoeningen met als frequentie:

Niet bekend: **voorkamerfibrillatie**

De volgende bijwerkingen dienen toegevoegd te worden aan de systeem/orgaanklasse Huid- en onderhuidaandoeningen met als frequentie:

Niet bekend: **syndroom van Stevens-Johnsons, toxische epidermale necrolyse (TEN)**

De volgende bijwerkingen dienen toegevoegd te worden aan de systeem/orgaanklasse Nier- en urinewegaandoeningen met als frequentie:

Niet bekend: **nierfalen**

De volgende bijwerkingen dienen toegevoegd te worden aan de systeem/orgaanklasse Neoplasmata, benigne, maligne... met als frequentie:

Soms: **myelodysplastisch syndroom, acute myeloïde leukemie**

De volgende beschrijving van bepaalde bijwerkingen dient gewijzigd te worden onder tabel 1 met de bijwerkingen bij patiënten behandeld met bendamustinehydrochloride:

(nieuwe tekst **onderlijnd en in het vet**, verwijderde tekst ~~doorgestreept~~)

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

~~Een klein aantal gevallen van het syndroom van Stevens-Johnsons en toxische epidermale necrolyse is gerapporteerd bij patiënten die bendamustine in combinatie met allopurinol of in combinatie met allopurinol en rituximab gebruikten.~~

De CD4/CD8-verhouding kan zijn afgenomen. Een afname van het aantal lymfocyten werd waargenomen. Bij patiënten die immunosuppressief zijn, kan het risico op infectie (bijv. met herpes zoster, **CMV, PJP**) zijn toegenomen.

Er zijn enkele gevallen van necrose gerapporteerd na accidentele extravasculaire toediening, evenals ~~toxische epidermale necrose, tumorlysisyndroom en anafylaxie.~~

~~Er zijn gevallen gerapporteerd van secundaire tumoren, waaronder myelodysplastisch syndroom, myeloproliferatieve aandoeningen, acute myeloïde leukemie en bronchiaal carcinoom. De relatie met de behandeling met bendamustinehydrochloride is niet vastgesteld.~~

Het risico op myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie is hoger bij patiënten die met alkylerende stoffen (waaronder bendamustine) worden behandeld. De secundaire maligniteit kan zich ontwikkelen jaren nadat de chemotherapie is stopgezet.

Bijsluiter

Een waarschuwing dient als volgt gewijzigd te worden:

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?

...

- Als u huidreacties krijgt tijdens de behandeling met [product name]. De reacties kunnen erger worden.
- **Als u een pijnlijke rode of paarsachtige uitslag hebt die zich verspreidt en blaren en/of andere wonden beginnen te verschijnen in de slijmvliezen (bijv. de mond en lippen), met name indien u daarvoor al lichtgevoeligheid, luchtweginfecties (bijv. bronchitis) en/of koorts had.**
- Als u een bestaande hartziekte hebt (bijv. hartaanval, pijn op de borst, ernstig verstoord hartritme).

- Als u pijn in uw zij, bloed in uw urine of een vermindering van uw urine bemerkt. Als uw ziekte heel ernstig is, is uw lichaam mogelijk niet in staat om alle afvalstoffen van de afstervende kankercellen af te voeren. Dit wordt tumorlyssyndroom genoemd en kan nierfalen en hartproblemen veroorzaken binnen 48 uur na de eerste dosis [product name]. Uw arts ~~is hiervan op de hoogte en kan~~ **ervoor zorgen dat voldoende gehydrateerd bent** en u andere geneesmiddelen geven om dit te voorkomen.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

De volgende bijwerkingen dienen toegevoegd te worden met als frequentie zeer vaak:

- **Hoofdpijn**

De volgende bijwerkingen dienen toegevoegd te worden met als frequentie vaak:

- **Duizeligheid**

De volgende bijwerkingen dienen toegevoegd te worden met als frequentie soms:

- **Verstoorde productie van alle bloedcellen (myelodysplastisch syndroom)**
- **Acute leukemie**

De volgende bijwerkingen dienen toegevoegd te worden met als frequentie zelden:

- **Afname van de beenmergfunctie, waardoor u zich onwel kunt voelen of wat kan blijken bij bloedtests.**

De volgende bijwerkingen dienen toegevoegd te worden met als frequentie niet bekend:

- **Nierfalen**
- **Onregelmatige en vaak snelle hartslag (voorkamerfibrillatie)**
- **Een pijnlijke rode of paarsachtige uitslag die zich verspreidt en blaren en/of andere wonden die beginnen te verschijnen in de slijmvliezen (bijv. de mond en lippen), met name indien u daarvoor al lichtgevoeligheid, luchtweginfecties (bijv. bronchitis) en/of koorts had.**

Bijlage III

Tijdschema voor de uitvoering van dit standpunt

Tijdschema voor de uitvoering van dit standpunt

Formulering van standpunt van de CMDh:	september 2016, bijeenkomst CMDh
Overmaken aan de nationaal bevoegde instanties van de vertalingen van de bijlagen bij het standpunt:	29 oktober 2016
Uitvoering van het standpunt door de lidstaten (indiening van de aanpassingen door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	28 december 2016