

## **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:

Op basis van een review van gegevens uit postmarketingonderzoek, klinische studies en literatuur is het PRAC van mening dat een causale relatie tussen het gebruik van bendamustine en het optreden van geneesmiddel geïnduceerde huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom), urticaria alsook pneumonitis en alveolaire bloeding niet kan worden uitgesloten en heeft daarom verzocht dat de productinformatie wordt aangepast om deze bijwerkingen met de frequentie van respectievelijk 'niet bekend' en 'vaak' op te nemen. Daarnaast is rubriek 4.4 dienovereenkomstig herzien met de informatie over DRESS-syndroom, met aanvullende instructies voor patiënten.

Daarnaast is het PRAC, op basis van meldingen van pneumocystis-infectie, van mening dat de aanpassing van de aanbeveling om een antimicrobiële pneumocystis profylaxe te overwegen (bijvoorbeeld trimethoprim-sulfamethoxazol) bij patiënten met een laag aantal CD4 T-cellen in rubriek 4.4 van de SmPC gerechtvaardigd is.

De bijsluiter is dienovereenkomstig aangepast.

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 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 die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie** (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst doorgehaald)

#### **Samenvatting van de productkenmerken**

- Rubriek 4.4

De volgende bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik dienen te worden herzien:

##### Infecties

Ernstige en fatale infecties zijn opgetreden met bendamustinehydrochloride, waaronder bacteriële (sepsis, pneumonie) en opportunistische infecties zoals Pneumocystis jirovecii-pneumonie (PJP); varicella-zostervirus (VZV) en cytomegalovirus (CMV). 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 lymfocytopenie 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 jirovecii-pneumonie (PJP) profylaxe worden overwogen.** ~~Daarom moeten~~ **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.

##### Huidreacties

Een aantal huidreacties zijn gerapporteerd. Deze voorvallen betroffen huiduitslag, ~~toxische huidreacties~~ **hevige huidreacties** en blaarvormend exantheem. Er zijn gevallen van het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), ~~en~~ **toxische epidermale necrolyse (TEN) en DRESS-syndroom (geneesmiddel geïnduceerde huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen)**, sommige fataal, gemeld bij het gebruik van bendamustinehydrochloride. **Patiënten moeten door hun voorschrijver worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van deze huidreacties en moeten worden geïnstrueerd direct medische hulp te zoeken wanneer ze deze symptomen ontwikkelen.** Sommige voorvallen traden op wanneer bendamustinehydrochloride in combinatie met andere antikankermiddelen gegeven werd, waardoor het precieze verband onzeker is. (...)

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de SOK 'huid- en onderhuidaandoeningen' met de frequentie 'niet bekend':

- **DRESS-syndroom (geneesmiddel geïnduceerde huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen)**

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de SOK 'huid- en onderhuidaandoeningen' met de frequentie 'vaak':

- **Urticaria**

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de SOK 'ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen' met de frequentie 'niet bekend':

- **Pneumonitis**
- **Alveolaire bloeding**

### **Bijsluiter**

- Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen

Frequentie vaak:

- **Huiduitslag met hevige jeuk en bultjes (netelroos, galbulten)**

Frequentie niet bekend:

- **Ontsteking van de longblaasjes (pneumonitis)**
- **Longbloeding**

**Neem direct contact op met uw arts of zoek medische hulp als u een van de volgende bijwerkingen krijgt (frequentie niet bekend):**

**Ernstige huiduitslag, met inbegrip van het Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse.**

**Deze uiten zich als rode ronde vlekken of in de vorm van een schietschijf met blaren in het midden vaak op de romp, vervelling van de huid, zweren in de mond, keel of neus, en zweren op de geslachtsdelen en ogen; deze symptomen kunnen worden voorafgegaan door koorst en griepachtige verschijnselen.**

**Wijdverspreide huiduitslag, koorts, vergrote lymfeklieren en betrokkenheid van andere organen (een door geneesmiddel veroorzaakte reactie met toename van bepaalde witte bloedcellen (eosinofilie) en symptomen die het hele lichaam betreffen (systemische symptomen) ook bekend als DRESS- of overgevoeligheidssyndroom).**

~~Er is een Klein aantal gevallen van ernstige huidreacties (Stevens Johnsonsyndroom en toxisch epidermale necrolyse) gemeld. Het verband van deze reacties met LEVACT is onduidelijk.~~

### **Bijlage III**

#### **Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

**Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

|                                                                                                                                                      |                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:                                                                                                              | September 2017, bijeenkomst van de CMD(h) |
| Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:                                               | 28 oktober 2017                           |
| Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen): | 27 december 2017                          |