

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 lenograstim, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

De houder(s) van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH(s)) hebben een uitgebreide evaluatie van glomerulonefritis uitgevoerd in het kader van deze PSUR-procedure. Er werden in totaal 8 gevallen teruggevonden. Rekening houdend met het beschikbare bewijs en het klasse-effect dat al werd beschreven voor andere humane 'granulocyte colony-stimulating' factoren (G-CSF), moet glomerulonefritis worden toegevoegd als nieuwe bijwerking in rubriek 4.8 van de EU-SmPC voor lenograstim met de frequentie "niet bekend". Daarnaast dient een waarschuwing met betrekking tot het risico op glomerulonefritis te worden opgenomen in rubriek 4.4 van de SmPC met aanbevelingen om urineanalyse te verrichten als onderdeel van de medische diagnose. De bijsluiter wordt overeenkomstig aangepast.

Bovendien werden artralgie, myalgie en pijn in de extremiteiten ook vaak gerapporteerd tijdens deze PSUR-periode. Daarom moet de huidige formulering in de EU SmPC en de bijsluiter worden herzien door toevoeging van musculoskeletale pijn, inclusief artralgie, myalgie en pijn in de extremiteiten (naast de reeds vermelde botpijn en rugpijn). De frequentie moet als "zeer vaak" worden genoteerd. De bijsluiter wordt overeenkomstig 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 lenograstim is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) lenograstim 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 lenograstim 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

Andere bijzondere voorzorgen

Glomerulonefritis werd gerapporteerd bij patiënten en donoren die lenograstim krijgen. Over het algemeen verdwenen de voorvallen van glomerulonefritis na dosisreductie of stopzetting van G-CSF. Het wordt aanbevolen de patiënt te monitoren door middel van urineanalyse.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerkingen:

- **Glomerulonefritis** moet worden toegevoegd onder systeem/orgaanklasse (SOC) "Nier- en urinewegaandoeningen" met de frequentie "niet bekend", op de volgende manier:

Systeem / Orgaanklassen volgens MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	<u>Niet bekend</u>
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>						<u>glomerulonefritis</u>

- **Musculoskeletale pijn** moet worden toegevoegd onder systeem/orgaanklasse (SOC) "Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen" met de frequentie "zeer vaak" (met een voetnoot onder de tabel "omvat botpijn, rugpijn, artralgie, myalgie en pijn in de extremiteiten"), op de volgende manier:

Systeem / Orgaanklassen volgens MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Botpijn Rugpijn <u>Musculoskeletale pijn⁶</u>	Pijn ¹			

1,2,3...

⁶ Omvat botpijn, rugpijn, artralgie, myalgie en pijn in de extremiteiten.

Bijsluiter

Rubriek 2

(...)

Wees extra voorzichtig met < PRODUCTNAAM >

Raadpleeg uw arts voor de toediening van dit geneesmiddel indien:

- u ooit een ziekte hebt gehad, in het bijzonder allergieën, infecties, nier- of leverproblemen

Neem tijdens de behandeling met < PRODUCTNAAM > onmiddellijk contact op met uw arts als:

- **uw gezicht of enkels opgezwollen zijn, u bloed in uw urine ziet, de urine een bruine kleur heeft of als u merkt dat u minder plast dan gewoonlijk**

Rubriek 4 Mogelijke bijwerkingen

Andere bijwerkingen omvatten:

- Pijn in uw botten, en spieren, **gewrichten, rug en in uw benen en armen** en hoofdpijn. Deze bijwerking komt **zeer** vaak voor. Als dit het geval is, kan de pijn onder controle worden gehouden met de klassieke pijnstillers.

(...)

Vertel het uw arts onmiddellijk als

(...)

- **u nierschade vaststelt (glomerulonefritis). Nierschade werd gezien bij patiënten die < PRODUCTNAAM > kregen. Vertel het uw arts onmiddellijk als uw gezicht of enkels opgezwollen zijn, u bloed in uw urine ziet, de urine een bruine kleur heeft of als u merkt dat u minder plast dan gewoonlijk.**

(...)

Andere bijwerkingen omvatten:

- **Schade aan de zeer fijne filters binnenin uw nieren (glomerulonefritis).**

Vertel het uw arts als u een van de volgende zeer vaak voorkomende bijwerkingen heeft:

- U kan pijn hebben, pijn in uw botten, **spieren, gewrichten, rug en in uw benen en armen**, hoofdpijn, koorts en/of u hebt braakneigingen (nausea).

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Juli 2017, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	02 september 2017
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	01 november 2017