



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 February 2016
EMA/238721/2016
Procedure Management and Committees Support

CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information, and timetable for the implementation (all EU languages included)

Active substance: daunorubicin

Procedure no.: PSUSA/00000936/201506



Annex I

Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSURs for daunorubicin, the scientific conclusions are as follows:

Colitis is a very complex disease entity with several aetiology and pathogenesis characteristics; it is a well-known side effect of chemotherapy. Daunorubicin is also known to be a bone marrow suppressant with published clinical trials describing the clinical presentation of daunorubicin induced bone marrow failure (Larson et al., Fernandez et al.).

Colitis and bone marrow failure were identified as signals during the last daunorubicin PSUR assessment process with a request for these terms to be added to the core safety profile (CSP) of one of the Marketing Authorisation Holders (MAH) of the active substance. With regards to colitis, during the reporting period there were 5 new medically confirmed spontaneous cases (excluding infective, 4 neutropenic colitis, 1 colitis), 3 new literature cases, 2 health authority cases and 1 case from an unsponsored study. With regards to bone marrow failure, there were 22 new cases. A EudraVigilance search also yielded 67 case reports with respect to colitis and 125 case reports with respect to bone marrow failure.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSURs, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing daunorubicin were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for daunorubicin the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) daunorubicin is unchanged subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing daunorubicin are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal product(s)

Amendments to be included in the relevant sections of the Summary of Product Characteristics (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike through~~)

Summary of Product Characteristics

- Section 4.8

The following adverse reactions should be added under the SOC Gastrointestinal Disorders with a frequency unknown: **Colitis**

The following adverse reactions should be added under the SOC Blood and Lymphatic system Disorders with a frequency very common: **Bone marrow failure**

Amendments to be included in the relevant sections of the Package Leaflet (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike through~~)

Package Leaflet

- 4. Possible side effects

Inflammatory disease of the (large) bowel

Disease of the bone marrow

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	February 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	9 April 2016
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	8 June 2016

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешенията за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за даунорубицин научните заключения са, както следва:

Колитът е комплексно заболяване с различни етиологични и патогенетични характеристики; това е добре позната нежелана реакция при химиотерапия. Също така е известно, че даунорубицин потиска костния мозък, като в публикувани клинични проучвания има описания на клиничните прояви на индуцирана от даунорубицин костномозъчна недостатъчност (Larson et al., Fernandez et al.).

Колит и костномозъчна недостатъчност са идентифицирани като сигнали в процеса на оценка на последния ПАДБ за даунорубицин с искане за добавяне на тези термини към основния профил на безопасност (Core Safety Profile [CSP]) на активното вещество от един от притежателите на разрешенията за употреба (ПРУ). По отношение на „колит“, през обхванатия от доклада период има 5 нови случая от спонтанни съобщения, медицински потвърдени (с изключение на инфекциозен, 4 случая на неутропеничен колит, 1 колит), 3 нови случая, описани в литературата, 2 случая от компетентните органи в областта на здравеопазването и 1 случай от неспонсорирано проучване. По отношение на костномозъчната недостатъчност има 22 нови случая. Освен това при търсене в базата данни EudraVigilance се откриват 67 случая на колит и 125 случая на костномозъчна недостатъчност.

Следователно, с оглед на наличните данни в прегледаните ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация за лекарствени продукти, съдържащи даунорубицин са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за препоръчване на промяната в условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за даунорубицин CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното(ите) вещество(а) даунорубицин, е непроменено по отношение на предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи даунорубицин, понастоящем са разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешени по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта (новият текст трябва да е подчертан и изпъкнал, а изтритият текст да е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.8

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени към системо-органния клас „Стомашно-чревни нарушения“ с неизвестна честота: Колит

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени към системо-органния клас „Нарушения на кръвта и лимфната система“ с честота много често: Костномозъчна недостатъчност

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката (новият текст трябва да е подчертан и изпъкнал, а изтритият текст да е задраскан)

Листовка

- 4. Възможни нежелани реакции

Възпалително заболяване на дебелото черво

Заболяване на костния мозък

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	февруари 2016 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	9 април 2016 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	8 юни 2016 г.

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) duanorubicinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Kolitida je velmi široký pojem, který zahrnuje onemocnění s různými charakteristikami z hlediska etiologie a patogeneze. Je známým nežádoucím účinkem chemoterapie. Duanorubicin je také znám jako supresivum kostní dřeně, což popisují zveřejněná klinická hodnocení, v nichž byly pozorovány klinické případy selhání kostní dřeně způsobené daunorubicinem (Larson et al., Fernandez et al.).

Kolitida a selhání kostní dřeně byly identifikovány jako signály během posledního procesu hodnocení zpráv PSUR týkajících se duanorubicinu s požadavkem, aby tato onemocnění byla doplněna do core safety profile (CSP) jednoho z držitelů rozhodnutí o registraci této léčivé látky. Během vykazovaného období bylo evidováno 5 nových, lékařsky potvrzených, spontánně hlášených případů kolitidy (vyjma infekčních případů, 4 případy neutropenické kolitidy, 1 případ kolitidy), 3 nové případy publikované v odborné literatuře, 2 případy hlášené zdravotnickým orgánům a 1 případ zjištěný v nesponzorované studii. Pokud jde o selhání kostní dřeně, bylo hlášeno 22 nových případů. Prohledáním databáze EudraVigilance bylo rovněž nalezeno 67 hlášených případů kolitidy a 125 hlášených případů selhání kostní dřeně.

Proto na základě údajů uvedených v hodnocených zprávách PSUR považuje výbor PRAC změny v údajích o léčivých přípravcích obsahujících duanorubicin za oprávněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se duanorubicinu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících léčivou látku duanorubicin zůstává beze změn pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navržené změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna registrace přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další přípravky s obsahem duanorubicinu nebo jsou takovéto přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku (nový text je **podtržený a tučným písmem**, vymazaný text je ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů Gastrointestinální poruchy je třeba přidat následující nežádoucí účinky s neznámou frekvencí výskytu: **Kolitida**

Do třídy orgánových systémů Poruchy krve a lymfatického systému je třeba přidat následující nežádoucí účinky s velmi častou frekvencí výskytu: **Selhání kostní dřevě**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace (nový text **je podtržený a tučným písmem**, vymazaný text je ~~přeškrtnutý~~)

Příbalová informace

- 4. Možné nežádoucí účinky

Zánětlivé onemocnění (tlustého) střeva

Onemocnění kostní dřevě

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v únoru 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	9. dubna 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	8. června 2016

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-erne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for daunorubicin er der nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Colitis er en meget kompleks sygdom med flere ætiologiske og patogenetiske egenskaber. Sygdommen er en kendt bivirkning af kemoterapi. Daunorubicin er også kendt for at være knoglemarvshæmmende, og der findes offentliggjorte kliniske forsøg, som beskriver den kliniske forekomst af daunorubicininduceret knoglemarvsinsufficiens (Larson et al., Fernandez et al.).

Colitis og knoglemarvsinsufficiens blev identificeret som signaler under den sidste PSUR-vurdering af daunorubicin, og der blev anmodet om, at disse termer tilføjes den centrale sikkerhedsprofil (CSP) hos én af indehaverne af markedsføringstilladelsen (MAH) for det aktive stof. I løbet af rapporteringsperioden, var der fem nye medicinsk bekræftede spontane tilfælde for colitis (eksklusive infektiøse, fire tilfælde af neutropenisk colitis, et tilfælde af colitis), tre nye tilfælde fundet i litteraturen, to tilfælde rapporteret af sundhedsmyndighederne og et tilfælde fra et ikke sponsoret forsøg. Med hensyn til knoglemarvsinsufficiens var der 22 nye tilfælde. Ved en søgning i EudraVigilance blev der ligeledes fundet 67 tilfælde af colitis og 125 tilfælde af knoglemarvsinsufficiens.

PRAC fandt derfor, på baggrund af de data, der blev fremsat i de gennemsete PSUR'er, at ændringer i produktinformationen for lægemiddelprodukter indeholdende daunorubicin var berettigede.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for daunorubicin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det/de lægemiddel/-midler, der indeholder det aktive stof daunorubicin, er uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

Det er CMDh's opfattelse, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende daunorubicin aktuelt er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændring/ændringer i disse markedsføringstilladelser.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/-midler

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst understreget og i fed skrift, slettet tekst ~~gennemstreget~~)

Produktresumé

- Punkt 4.8

Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen mave-tarmkanalen med hyppigheden ukendt: Colitis

Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen blod og lymfesystem med hyppigheden meget almindelig: Knoglemarvsinsufficiens

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i indlægssedlen (ny tekst understreget og i fed skrift, slettet tekst ~~gennemstreget~~)

Indlægsseddel

- 4. Bivirkninger

Inflammatorisk sygdom i tyktarmen

Knoglemarvssygdom

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne aftale

Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	Februar 2016 CMDh-møde
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	9. april 2016
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	8. juni 2016

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC im PSUR-Bewertungsverfahren für Daunorubicin wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Kolitis ist ein sehr komplexes Krankheitsbild mit verschiedenen ätiologischen und pathogenetischen Merkmalen; sie ist eine gut bekannte Nebenwirkung der Chemotherapie. Daunorubicin ist auch als Knochenmarksuppressivum bekannt, zu dem es veröffentlichte klinische Studien gibt, in denen das klinische Erscheinungsbild von Daunorubicin-induziertem Knochenmarkinsuffizienz beschrieben wird (Larson et al., Fernandez et al.).

Kolitis und Knochenmarkinsuffizienz wurden beim letzten PSUR-Bewertungsverfahren für Daunorubicin als Sicherheitssignale identifiziert mit der Auflage, diese Begriffe zum grundlegenden Sicherheitsprofil (CSP) eines der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Wirkstoffs hinzuzufügen. Während des Berichtszeitraums traten 5 neue, medizinisch bestätigte Spontanfälle von Kolitis auf (mit Ausnahme von infektiöser Kolitis, 4 Fälle neutropenischer Kolitis, 1 Fall Kolitis), 3 neue in der Literatur erwähnte Fälle, 2 von den Gesundheitsbehörden berichtete Fälle und 1 Fall bei einer nicht kommerziellen Studie. Es traten 22 neue Fälle von Knochenmarkinsuffizienz auf. Eine EudraVigilance-Datenbanksuche ergab auch 67 Fallberichte über Kolitis und 125 Fallberichte über Knochenmarkinsuffizienz.

Hinsichtlich der im PSUR dargestellten Daten erachtet der PRAC daher die Änderungen der Produktinformation der Arzneimittel, die Daunorubicin enthalten, als gerechtfertigt.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

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

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Daunorubicin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die den Wirkstoff/die Wirkstoffe Daunorubicin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, 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 soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Daunorubicin 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 entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen (neuer Text unterstrichen und fett, gelöschter Text ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenwirkungen sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ mit der Häufigkeit „unbekannt“ hinzuzufügen: **Kolitis**

Die folgenden Nebenwirkungen sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ mit der Häufigkeit „sehr häufig“ hinzuzufügen: **Knochenmarkinsuffizienz**

In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen (neuer Text unterstrichen und fett, gelöschter Text ~~durchgestrichen~~)

Packungsbeilage:

- 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Entzündliche (Dick-)Darmerkrankungen

Erkrankungen des Knochenmarks

ANHANG III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im Februar 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	9. April 2016
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedsstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	8. Juni 2016

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων αδειών κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs) για τη δαουνορουβικήνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Η κολίτιδα είναι μία πολύ περίπλοκη νοσολογική οντότητα με πολλαπλά χαρακτηριστικά όσον αφορά στην αιτιολογία και την παθογένειά της. Είναι μία πολύ γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια της χημειοθεραπείας. Είναι επίσης γνωστό ότι η δαουνορουβικήνη καταστέλλει το μυελό των οστών, με δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές να περιγράφουν την κλινική παρουσίαση της ανεπάρκειας του μυελού των οστών που επάγεται από τη δαουνορουβικήνη (Larson et al., Fernandez et al.).

Η κολίτιδα και η ανεπάρκεια του μυελού των οστών ταυτοποιήθηκαν ως σήματα κατά τη διάρκεια της τελευταίας διαδικασίας αξιολόγησης της Έκθεσης Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSUR), με το αίτημα να προστεθούν αυτοί οι όροι στο βασικό προφίλ ασφάλειας (CSP) του ενός από τους Κατόχους Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) της δραστικής ουσίας. Σχετικά με την κολίτιδα, κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς υπήρξαν 5 νέα ιατρικά επιβεβαιωμένα αυθόρμητα περιστατικά (εξαιρουμένων των λοιμωδών, 4 περιστατικά ουδετεροπενικής κολίτιδας, 1 περιστατικό κολίτιδας), 3 νέα περιστατικά από τη βιβλιογραφία, 2 περιστατικά από τις υγειονομικές αρχές και 1 περιστατικό από μία μελέτη χωρίς ανάδοχο. Σχετικά με την ανεπάρκεια του μυελού των οστών, υπήρξαν 22 νέα περιστατικά. Από μία αναζήτηση στο EudraVigilance προέκυψαν 67 αναφορές περιστατικών σχετικά με κολίτιδα και 125 αναφορές περιστατικών σχετικά με ανεπάρκεια του μυελού των οστών.

Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρουσιάζονται στις αναθεωρημένες PSURs, η PRAC έκρινε δικαιολογημένες τις αλλαγές στις πληροφορίες των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δαουνορουβικήνη.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για τους οποίους συνιστάται η τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη δαουνορουβικήνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ωντων) που περιέχει (-ουν) την δραστική ουσία δαουνορουβικήνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων, που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης PSUR, πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δαουνορουβικήνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα II

Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των εγκεκριμένων σε εθνικό επίπεδο φαρμακευτικών προϊόντων

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (το καινούργιο κείμενο είναι υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, το κείμενο προς διαγραφή με γραμμή διαγράμμισης)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.8

Πρέπει να προστεθούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες στην Κατηγορία/Οργανικό σύστημα Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος με συχνότητα μη γνωστή: **Κολίτιδα**

Πρέπει να προστεθούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες στην Κατηγορία/Οργανικό σύστημα Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος με συχνότητα πολύ συχνές: **Ανεπάρκεια του μυελού των οστών**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης (το καινούργιο κείμενο είναι υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, το κείμενο προς διαγραφή με γραμμή διαγράμμισης)

Φύλλο οδηγιών χρήσης

- 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Φλεγμονώδης νόσος του (παχέος) εντέρου

Νόσος του μυελού των οστών

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Φεβρουάριο 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	9 Απριλίου 2016
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	8 Ιουνίου 2016

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPs) para la daunorubicina, las conclusiones científicas son las siguientes:

La colitis es una entidad patológica muy compleja con diversas características etiológicas y patogénicas, y es un efecto adverso conocido de la quimioterapia. También se sabe que la daunorubicina es un supresor de la médula ósea, con ensayos clínicos publicados que describen la presentación clínica de la insuficiencia de médula ósea inducida con la daunorubicina (Larson et al., Fernandez et al.).

La colitis y la insuficiencia de médula ósea se identificaron como señales durante el último proceso de evaluación sobre los IPs para la daunorubicina, y se solicitó la inclusión de esos términos en el perfil de seguridad básico (CSP, core safety profile) de uno de los Titulares de la Autorización de Comercialización (TAC) del principio activo. Con respecto a la colitis, durante el período de notificación hubo 5 nuevos casos espontáneos confirmados clínicamente (excluyendo la colitis infecciosa, 4 colitis neutropénicas y 1 colitis), 3 casos nuevos en la bibliografía médica, 2 casos notificados por las autoridades sanitarias y 1 caso notificado en un estudio sin patrocinador. En cuanto a la insuficiencia de médula ósea, hubo 22 casos nuevos. En una búsqueda en EudraVigilance también se encontraron 67 casos relacionados con colitis y 125 casos de insuficiencia de médula ósea.

Por lo tanto, en vista de los datos presentados en los IPs revisados, el PRAC consideró que los cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen daunorubicina estaban justificados.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para daunorubicina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen el principio activo daunorubicina no ha variado sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la(s) autorización(es) de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen daunorubicina y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el (los) medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto borrado ~~tachado~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.8

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en la sección «Trastornos gastrointestinales» del sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés), con una frecuencia no conocida: Colitis

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en la sección «Trastornos de la sangre y del sistema linfático» del SOC, con una frecuencia muy frecuente: Insuficiencia de médula ósea

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto borrado ~~tachado~~)

Prospecto

- 4. Posibles efectos adversos

Enfermedad inflamatoria del intestino (grueso)

Enfermedad de la médula ósea

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en febrero de 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	09/04/2016
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	08/06/2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet daunorubitsiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

Koliit on väga keeruline, mitmesuguse etioloogia ja patogeneesiga haigus; see on keemiaravi tuntud kõrvaltoime. Daunorubitsiin põhjustab teadaolevalt ka luuüdi supressiooni; seda kinnitavad kliinilised uuringud, milles kirjeldatakse daunorubitsiini indutseeritud luuüdi puudulikkuse kliinilisi ilminguid (Larson *et al.*, Fernandez *et al.*).

Danorubitsiini viimase perioodilise ohutusaruande hindamisel tuvastati ohusignaalina koliidi ja luuüdi puudulikkuse risk ning üks müügiloa hoidjatest nõudis nende kõrvaltoimete lisamist ravimiteabesse. Ohutusaruande perioodi jooksul koguti 5 uut spontaanset teatist koliidi kohta (v.a nakkav, 4 neutropeenilise koliidi juhtu, 1 koliidi juht), 3 uut juhtu tuvastati kirjandusest, 2 tervishoiuasutuse poolt ja 1 juht kliinilisest uuringust. Luuüdi puudulikkuse uusi juhte oli 22. EudraVigilance otsing andis samuti tulemuseks 67 koliidi haigusjuhtu ning 125 luuüdi puudulikkuse haigusjuhtu.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee on läbivaadatud perioodilistes ohutusaruannetes toodud andmete põhjal seisukohal, et daunorubitsiini sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb muuta.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Daunorubitsiini kohta tehtud teaduslikele järeldustele põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainet daunorubitsiin sisaldava(te) ravimi(te) kasu/riski suhe ei ole muutunud juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele daunorubitsiini sisaldavatele ravimitele, soovib Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastesse lõikudesse
(uus tekst allatõmmatud ja poolpaksus kirjas, kustutatud tekst läbikriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.8

Järgmine kõrvaltoime tuleb lisada organsüsteemi klassi „Seedetrakti häired” loendisse esinemissagedusega „teadmata”: koliit

Järgmine kõrvaltoime tuleb lisada organsüsteemi klassi „Vere ja lümfisüsteemi häired” loendisse esinemissagedusega „väga sage”: luuüdi puudulikkus

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe asjakohastesse lõikudesse
(uus tekst allatõmmatud ja poolpaksus kirjas, kustutatud tekst läbikriipsutatud)

Pakendi infoleht

- 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Põletikuline (jäme)soolehaigus

Luuüdi haigus

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi koosolekul veebruaris 2016
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	9. aprill 2016
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	8. juuni 2016

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (myyntilupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt daunorubisiinia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Koliitti on hyvin monimuotoinen tautikokonaisuus, ja sen etiologiaan ja patogeneesiin liittyy useita eri ominaisuuksia; se on solunsalpaajahoidon yleisesti tunnettu haittavaikutus. Daunorubisiinin tiedetään myös olevan luuydinsuppressantti, ja julkaistuissa kliinisissä tutkimuksissa on kuvauksia daunorubisiinin aiheuttaman luuytimen vajaatoiminnan kliinisestä ilmenemisestä (Larson et al., Fernandez et al.).

Daunorubisiinin edellisessä PSUR-arviointimenettelyssä koliitti ja luuytimen vajaatoiminta tunnistettiin signaaleiksi, ja nämä käsitteet pyydettiin lisäämään vaikuttavan aineen myyntiluvan haltijan keskeiseen turvallisuusprofiiliin (CSP). Koliitin osalta raportointijakson aikana havaittiin 5 uutta lääketieteellisesti vahvistettua spontaania tapausta (poislukien infektiiviset, 4 neutropeenista koliittia, 1 koliitti), 3 uutta kirjallisuudessa esitettyä tapausta, 2 terveystapauksen esittämää tapausta ja 1 tapaus ilman toimeksiantajaa suoritetusta tutkimuksesta. Luuytimen vajaatoiminnan osalta todettiin 22 uutta tapausta. EudraVigilance-tietokannasta löydettiin myös 67 koliitin tapausraporttia ja 125 luuytimen vajaatoiminnan tapausraporttia.

Ottaen huomioon arvioitujen määräaikaisten turvallisuusraporttien (PSUR) tiedot, Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) katsoi, että daunorubisiinia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin tehdyt muutokset olivat perusteltuja.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamisen perusteet

Daunorubisiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että daunorubisiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CDMh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuusraportin piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin daunorubisiinia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CDMh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset (lisätty teksti alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti ~~yliviivattu~~)

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.8

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä kohtaan Elinluokka: ruoansulatuselimistö, yleisyys tuntematon:

Koliitti

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä kohtaan Elinluokka: veri ja imukudos, yleisyys hyvin yleinen:

Luuytimen vajaatoiminta

Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset (lisätty teksti alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti ~~yliviivattu~~)

Pakkausseloste

- 4. Mahdolliset sivuvaikutukset

Tulehduksellinen (paksusuolen) suolistosairaus

Luuytimen sairaus

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (ihmisvalmisteet) päätöksen hyväksyminen:	CDMh:n kokous helmikuussa 2016
Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	9. huhtikuuta 2016
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	8. kesäkuuta 2016

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant la daunorubicine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

La colite est une entité pathologique très complexe, avec des étiologies et des caractéristiques de pathogenèse diverses ; elle est un effet indésirable bien connu de la chimiothérapie. La daunorubicine est également connue comme myélosuppresseur pour lequel il existe des études cliniques publiées décrivant la présentation clinique de la myélosuppression induite par la daunorubicine (Larson et al., Fernandez et al.).

La colite et la myélosuppression ont été identifiées comme signaux lors de la dernière procédure d'évaluation PSUR de la daunorubicine, avec une demande d'ajouter ces termes au Profil de Sécurité de Base du produit (Core Safety Profile CSP) d'un des titulaires de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) de la substance active. En ce qui concerne la colite, au cours de la période de déclaration on a observé 5 nouveaux cas spontanés médicalement confirmés (en excluant les cas d'origine infectieuse, 4 colites neutropéniques, 1 colite), 3 nouveaux cas dans la littérature, 2 cas rapportés par les autorités sanitaires et 1 cas d'une étude non commanditée. En ce qui concerne la myélosuppression, 22 nouveaux cas ont été rapportés. Une recherche sur EudraVigilance a également révélé 67 déclarations de cas de colite et 125 déclarations de cas de myélosuppression.

Par conséquent, suite aux données présentées lors de la révision des PSUR, le PRAC a considéré que des modifications des informations sur le produit relatives aux médicaments contenant de la daunorubicine étaient justifiées.

Le CMDh a approuvé les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la daunorubicine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la(s) substance(s) active(s) daunorubicine est inchangé sous réserve des modifications proposées au niveau des informations « produit ».

Le CMDh a abouti à la conclusion que la ou les autorisations de mise sur le marché des médicaments concernés par cette unique évaluation PSUR doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la daunorubicine sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicaments autorisés au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit (nouveau texte **souligné et en gras**, texte effacé ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.8

Les réactions indésirables suivantes doivent être ajoutées dans la classe de systèmes d'organes « Affections gastro-intestinales » avec une fréquence indéterminée : **Colite**

Les réactions indésirables suivantes doivent être ajoutées dans la classe de systèmes d'organes « Affections hématologiques et du système lymphatique » avec une fréquence « très fréquent » :

Myélosuppression

Modifications à apporter aux rubriques concernées de la notice (nouveau texte **souligné et en gras**, texte effacé ~~barré~~)

Notice

- 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Maladie inflammatoire de l'intestin (côlon)

Maladie de la moelle osseuse

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh :	Réunion du CMDh de février 2016
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes :	9 avril 2016
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	8 juin 2016

Dodatak I

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR) za daunorubicin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Kolitis je vrlo složen nozološki entitet s nekoliko etioloških i patogenetskih karakteristika; dobro je poznata nuspojava kemoterapije. Također je poznato kako daunorubicin suprimira koštanu srž te postoje objavljena klinička ispitivanja koja opisuju klinički prikaz daunorubicinom inducirano zatajenja koštane srži (Larson et al., Fernandez et al.).

Kolitis i zatajenje koštane srži su prepoznati kao signali tijekom zadnjeg postupka ocjenjivanja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) daunorubicina sa zahtjevom da se ovi pojmovi dodaju temeljnom sigurnosnom profilu (eng. core safety profile, CSP) jednog od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (MAH) za djelatnu tvar. Što se tiče kolitisa, tijekom izvještajnog razdoblja zabilježeno je 5 novih medicinski potvrđenih spontanij slučajeva (isključujući infektivne, 4 neutropenična kolitisa, 1 kolitis), 3 nova slučaja iz literature, 2 slučaja koja su prijavila zdravstvena tijela i 1 slučaj iz nesponsoriranog ispitivanja. Što se tiče zatajenja koštane srži, zabilježena su 22 nova slučaja. Pretraga sustava EudraVigilance je isto tako pridonijelo sa 67 izvještaja o slučajevima (eng. case reports) vezanim uz kolitis te 125 izvještaja o slučajevima vezanim uz zatajenje koštane srži.

Stoga, uzimajući u obzir podatke prikazane u pregledanim periodičkim izvješćima o neškodljivosti (PSUR), PRAC je smatrao da su izmjene u informacijama o lijeku, za lijekove koji sadrže daunorubicin opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za daunorubicin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka/lijekova koji sadrži/sadrže djelatnu tvar/djelatne tvari daunorubicin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh je usvojio mišljenje da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u, a koji sadrže daunorubicin.

Dodatak II

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka/lijekova

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, izbrisani tekst je ~~preertan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.8

Sljedeće nuspojave bi trebalo dodati pod Poremećaje probavnog sustava u klasifikaciji organskih sustava (SOC) uz oznaku nepoznate učestalosti: **Kolitis**

Sljedeće nuspojave bi trebalo dodati pod Poremećaje krvi i limfnog sustava u klasifikaciji organskih sustava (SOC) uz oznaku vrlo česte učestalosti: **Zatajenje koštane srži**

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku (novi tekst **podcrtan i podebljan**, izbrisani tekst je ~~preertan~~)

Uputa o lijeku

- 4. Moguće nuspojave

Upalna bolest (debelog) crijeva

Bolest koštane srži

Dodatak III
Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u veljači 2016.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	9. travnja 2016.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	8. lipnja 2016.

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosításokat
javasló indoklás**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilanciai kockázátértékelési bizottság (PRAC) daunorubicinre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket (PSUR) értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A colitis rendkívül komplex, sokféle etiológiai és patogenetikai jellemzővel rendelkező betegség, amely a kemoterápia egyik jól ismert mellékhatása. Ismert, hogy a daunorubicin rendelkezik csontvelőszuppresszáns hatással is; publikált klinikai vizsgálatokban írták le a daunorubicin indukálta csontvelő-elégtelenség klinikumi megjelenési formáit (Larson és mtsai, Fernandez és mtsai).

A colitist és a csontvelő-elégtelenséget a daunorubicin utolsó PSUR értékelése során azonosították szignálként, és a daunorubicint tartalmazó készítmények egyike esetében a forgalomba hozatali engedély jogosultja kérte, hogy ezek a jelenségek is kerüljenek bele a biztonságossági profilba (Core Safety Profile, CSP). A colitis tekintetében a bejelentési időszak során 5 új, orvosilag megerősített spontán eset fordult elő (kizárva a fertőzések eredetűeket; 4 neutropeniás colitis, 1 colitis), 3 új irodalmi eset, 2 egészségügyi hatósági eset és 1 olyan eset, amely egy nem-szponzorált vizsgálatból származott. A csontvelő-elégtelenség tekintetében 22 új eset fordult elő. Egy, a EudraVigilance használatával végzett keresés szintén talált 67 esetjelentést colitisre vonatkozóan, csontvelő-elégtelenségre vonatkozóan pedig 125-öt.

Ezért az áttekintett PSUR-okban benyújtott adatok fényében a PRAC úgy ítélte meg, hogy a daunorubicint tartalmazó gyógyszerkészítmények kísérőiratainak módosításai indokoltak.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A daunorubicinre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh megállapította, hogy a daunorubicin hatóanyag(ka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, daunorubicint tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek az EU-ban, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

Nemzeti eljárás során engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (új szöveg aláhúzva és félkövér betűkkel szedve, törlendő szöveg ~~áthúzva~~)

Alkalmazási előírás

- 4.8 pont

Az alábbi mellékhatásokat hozzá kell adni az „Emésztőrendszeri betegségek és tünetek” elnevezésű szervrendszer kategóriájához, „nem ismert” gyakoriság megjelölésével: **Colitis**

Az alábbi mellékhatásokat hozzá kell adni a „Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek” elnevezésű szervrendszer kategóriájához, „nagyon gyakori” megjelöléssel: **Csontvelő-elégtelenség**

A betegtájékoztató vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (új szöveg aláhúzva és félkövér betűkkel szedve, törlendő szöveg ~~áthúzva~~)

Betegtájékoztató

- 4. Lehetséges mellékhatások

A (vastag)bél gyulladásos betegsége

A csontvelőt érintő betegség

III. melléklet

Ütemterv az állásponzt végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2016. februári CMDh ülés
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. április 9.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. június 8.

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir daunorubicin eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Ristilbólga er mjög flókinn sjúkdómur með margar orsakir og meingerðareinkenni og hún er vel þekkt aukaverkun af krabbameinslyfjameðferð. Daunorubicin er einnig þekkt fyrir beinmergsbælingu; birtar klínískar rannsóknir hafa lýst klínískri birtingarmynd beinmergsbilunar af völdum daunorubicins (Larson et al., Fernandez et al.).

Ristilbólga og beinmergsbilun voru skilgreind sem rásmerki (signals) í síðasta matsferli PSUR fyrir daunorubicin og óskað var eftir að þessum hugtökum yrði bætt við öryggisupplýsingar eins markaðsleyfishafa virka efnisins. Á tilkynningartímabilinu var tilkynnt um 5 ný læknisfræðilega staðfest tilvik ristilbólgu (4 tilvik ristilbólgu með daufkyrningafæð, 1 tilvik ristilbólgu, undanskilin voru smitandi tilvik), 3 ný tilvik úr heimildum, 2 tilvik frá heilbrigðisyfirvöldum og 1 tilvik úr rannsókn án bakhjarls. Fram komu 22 ný tilvik beinmergsbilunar. Ennfremur skilaði leit í EudraVigilance 67 tilkynningum um tilvik ristilbólgu og 125 tilkynningum um tilvik beinmergsbilunar.

Í ljósi þeirra gagna sem sett voru fram í endurskoðuðum samantektum um öryggi lyfs telur PRAC því að breytingar á upplýsingum lyfja sem innihalda daunorubicin hafi átt rétt á sér.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir daunorubicin telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur virka efnið daunorubicin, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á upplýsingum um lyfið séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda daunorubicin og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.8

Bæta ætti við eftirfarandi aukaverkunum undir Meltingarfæri í flokkun eftir líffærum með tíðni ekki þekkt:

Ristilbólga

Bæta ætti við eftirfarandi aukaverkunum undir Blóð og eitlar í flokkun eftir líffærum með tíðni mjög algengar: **Beinmergsbilun**

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum fylgiseðils (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)

Fylgiseðill

- 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Bólgujúkdómur í ristlinum

Sjúkdómur í beinmerg

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur febrúar 2016
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	9. apríl 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	8. júní 2016

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per daunorubicina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

La colite è una malattia molto complessa con diverse caratteristiche eziologiche e patogenetiche; è un effetto indesiderato riconosciuto della chemioterapia. La daunorubicina è anche nota per causare soppressione del midollo osseo, con studi clinici pubblicati che descrivono la manifestazione clinica dell'insufficienza midollare indotta dalla daunorubicina (Larson et al., Fernandez et al.).

La colite e l'insufficienza midollare sono segnali identificati durante l'ultima procedura di valutazione degli PSUR per la daunorubicina, con la richiesta che questi termini vengano aggiunti al profilo di sicurezza fondamentale (CSP) di uno dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) del principio attivo. Per quanto riguarda la colite, durante il periodo di riferimento, ci sono stati 5 nuovi casi spontanei clinicamente confermati (esclusa la colite infettiva, 4 coliti neutropeniche, 1 colite), 3 nuovi casi in letteratura, 2 casi segnalati alle autorità sanitarie e 1 caso da uno studio non sponsorizzato. Per quanto riguarda l'insufficienza midollare, ci sono stati 22 nuovi casi. Una ricerca in EudraVigilance ha individuato altri 67 casi clinici di colite e 125 di insufficienza midollare.

Pertanto, alla luce dei dati presentati negli PSUR analizzati, il PRAC ha ritenuto che le modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti daunorubicina fossero giustificate.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche sulla daunorubicina, il CMDh ritiene che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti il principio attivo daunorubicina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto.

Il CMDh è giunto alla conclusione che l'/le autorizzazione/i all'immissione in commercio dei medicinali nell'ambito di questa singola valutazione dello PSUR debbano essere modificate. Nella misura in cui ulteriori medicinali contenenti daunorubicina siano attualmente autorizzati nell'UE o siano sottoposti a future procedure di autorizzazione nell'UE, il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'/delle autorizzazione/i all'immissione in commercio anche di essi.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul prodotto del/dei medicinale/i autorizzato/i a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto (nuovo testo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nella classificazione per sistemi e organi Patologie gastrointestinali, con frequenza non nota: Colite

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nella classificazione per sistemi e organi Patologie del sistema emolinfopoietico, con frequenza molto comune: Insufficienza midollare

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del foglio illustrativo (nuovo testo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Foglio illustrativo

- 4. Possibili effetti indesiderati

Malattia infiammatoria dell'intestino (crasso)

Malattia del midollo osseo

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di febbraio 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	9 aprile 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	8 giugno 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir registracijos pažymėjimo sąlygų keitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Remiantis PRAC daunorubicino periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (PASP) vertinimo ataskaita padarytos šios mokslinės išvados:

Kolitas – labai sudėtingo profilio liga su keletu etiologijos ir patogenezės apibūdinimų; ji yra gerai žinomas chemoterapijos šalutinis poveikis. Daunorubicinas taip pat yra žinomas kaip kaulų čiulpų slopiklis su paskelbtuose klinikiniuose tyrimuose aprašytu daunorubicino sukkelto kaulų čiulpų nepakankamumo klinikiu pristatymu. (Larson et al., Fernandez et al.).

Kolitas ir kaulų čiulpų nepakankamumas paskutiniame daunorubicino PASP vertinimo procese įvertinti kaip signalinės būklės ir paprašyta šiuos terminus įtraukti į vieno iš veikliosios medžiagos registruotojų pagrindinę saugumo charakteristiką (angl. CSP). Kalbant apie kolitą, pranešimų teikimo laikotarpiu buvo 5 nauji mediciniškai patvirtinti savanoriškų pranešimų atvejai (neskaitant infekcinio, 4 neutropeninio kolito ir 1 kolito atvejų), 3 nauji atvejai paminėti literatūroje, apie 2 atvejus pranešė sveikatos priežiūros tarnyba ir 1 atvejis nustatytas nesubsidijuotame tyrime. Kalbant apie kaulų čiulpų nepakankamumą, pranešta apie 22 naujus atvejus. Atlikus paiešką EudraVigilance duomenų bazėje taip pat aptikta 67 pranešimai, susiję su kolitu, ir 125 pranešimai, susiję su kaulų čiulpų nepakankamumu.

Todėl, atsižvelgdamas į peržiūretuose PASP pateiktus duomenis, PRAC nusprendė, kad vaistinių preparatų, kuriuose yra daunorubicino, informacinių dokumentų pakeitimai pagrįsti.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė (angl. CMDh) pritaria PRAC mokslinėms išvadoms.

Registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

CMDh, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl daunorubicino, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra daunorubicino, naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti preparato informacijos pakeitimai.

CMDh nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra daunorubicino, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, CMDh rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

Pagal nacionalinę procedūrą registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius (naujas tekstas – **pabrauktas ir paryškintas**, pašalintas tekstas – ~~išbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.8 skyrius

Į organų sistemų klasę „Virškinimo trakto sutrikimai“ reikia įtraukti toliau išvardytas nepageidaujamas reakcijas, jų dažnį nurodant kaip nežinomą: **Kolitas**

Į organų sistemų klasę „Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai“ reikia įtraukti toliau išvardytas nepageidaujamas reakcijas, jų dažnį nurodant kaip labai dažną: **Kaulų čiulpu nepakankamumas**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius (naujas tekstas – **pabrauktas ir paryškintas**, pašalintas tekstas – ~~išbrauktas~~)

Pakuotės lapelis

- 4. Galimas šalutinis poveikis

Kolitas ((storosios) žarnos uždegiminė liga)

Kaulų čiulpu liga

III priedas

Šios nuomonės įgyvendinimo tvarkaraštis

Susitarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Susitarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. vasario mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Susitarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016 m. balandžio 9 d.
Susitarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. birželio 8 d.

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC*) novērtējuma ziņojumu par daunorubicīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi

Kolīts ir ļoti sarežģīta slimība ar vairākiem etioloģijas un patogēnēzes aspektiem; tā ir labi zināma ķīmijterapijas blakusparādība. Ir arī zināms, ka daunorubicīns nomāc kaulu smadzenes, un publicētos klīniskajos pētījumos ir aprakstīta daunorubicīna izraisīta kaulu smadzeņu mazspējas klīniskā izpausme (Larson u.c., Fernandez u.c.).

Kolīts un kaulu smadzeņu mazspēja ir identificēti kā signāli pēdējā daunorubicīna PADZ novērtējuma procesā ar pieprasījumu šos terminus pievienot viena reģistrācijas apliecības īpašnieka aktīvās vielas drošuma pamatdatiem (*Core safety profile – CSP*). Ziņošanas periodā bija 5 jauni medicīniski apstiprināti spontāni kolīta gadījumi (neskaitot infekciozā kolīta gadījumus – 4 neitropēniskā kolīta un 1 kolīta gadījums), 3 jauni gadījumi literatūrā, 2 gadījumi, par kuriem ziņoja veselības aprūpes valsts iestādes, un 1 gadījums pētījumā bez sponsora. Tika reģistrēti 22 jauni kaulu smadzeņu mazspējas gadījumi. EudraVigilance meklējums arī uzrādīja 67 gadījumu ziņojumus par kolītu un 125 gadījumu ziņojumus par kaulu smadzeņu mazspēju.

Tādēļ, ņemot vērā izskatītajos PADZ sniegtos datus, *PRAC* uzskatīja, ka izmaiņas zāļu, kas satur daunorubicīnu, informācijā ir pamatotas.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human – CMDh*) piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par daunorubicīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu daunorubicīnu, nemainās, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur daunorubicīnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošos zāļu apraksta apakšpunktos (jaunais teksts **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts ~~pasvītrots~~)

Zāļu apraksts

- 4.8. apakšpunkts

Orgānu sistēmu klase “Kuņģa-zarnu trakta traucējumi” jāpapildina ar tālāk norādītajām nevēlamajām blakusparādībām, kuru biežums nav zināms: **kolīts**

Orgānu sistēmu klase “Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi” jāpapildina ar tālāk norādītajām nevēlamajām blakusparādībām, kuru biežums ir ļoti biežas: **kaulu smadzeņu mazspēja**

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošajos lietošanas instrukcijas punktos (jaunais teksts **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts ~~pasvītrots~~)

Lietošanas instrukcija

- 4. Iespējamās blakusparādības

Iekaisīgā (resnās) zarnas slimība

Kaulu smadzeņu slimība

III pielikums

Šis nostājas ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2016. gada februāra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. gada 9. aprīlis
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 8. jūnijs

Anness I

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal daunorubicin, il-konkluzjonijiet xjentifiċi huma kif ġejjin:

Il-kolite hija entità tal-mard b'diversi karatteristiċi tal-etjoloġija u patogenezi; hija effett sekondarju magħruf sew tal-kimoterapija. Daunorubicin huwa magħruf ukoll bħala suppressant tal-mudullun bi provi kliniċi ppubblikati li jiddeskrivu l-preżentazzjoni klinika ta' insuffiċjenza tal-mudullun ikkaġunata minn daunorubicin (Larson et al., Fernandez et al.).

Il-kolite u l-insuffiċjenza tal-mudullun kienu identifikati bħala sinjali waqt l-ahħar proċess ta' valutazzjoni tal-PSUR dwar daunorubicin b'talba sabiex dawn it-termini jiżdedu mal-profil ewlieni tas-sigurtà (CSP) ta' wiehed mid-Detenturi tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) tas-sustanza attiva. Fir-rigward tal-kolite, waqt il-perjodu ta' rapportar kien hemm 5 każijiet spontanji ġodda kkonfermati medikament (minbarra infettivi, 4 kolite newtrogenika, wiehed kolite), 3 każijiet ġodda ta' riċensjoni, 2 każijiet tal-awtorità tas-saħħa u każ wiehed minn studju mhux sponsorjat. Fir-rigward tal-insuffiċjenza tal-mudullun, kien hemm 22 każ ġdid. Tiftixa tal-EudraVigilance iprovdiet ukoll 67 rapport ta' każijiet fir-rigward tal-kolite u 125 rapport tal-każ fir-rigward tal-insuffiċjenza tal-mudullun.

Għalhekk, fid-dawl tad-dejta ppreżentata fil-PSURs riveduti, il-PRAC ikkunsidra li t-tibdil fl-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom daunorubicin kien iġġustifikat.

Is-CMDh jaqbel mal-konkluzjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi ta' konkluzjonijiet xjentifiċi għal daunorubicin is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodotti mediċinali li fihom is-sustanza/i attiva/i daunorubicin mhuwiex mibdul soġġett għall-bidliet proposti lill-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti taht is-skop ta' applikazzjoni ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata (għandhom jiġu varjati). Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom daunorubicin huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzati fuq livell nazzjonali

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (test ġdid sottolinjat u b'tipa grassa, test imħassar ~~ingassat~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdiedu taħt is-SOC Disturbi gastro-intestinali bi frekwenza mhux magħrufa: **Kolite**

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdiedu taħt is-SOC Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika bi frekwenza mhux magħrufa: **Insuffiċjenza tal-mudullun**

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Taghrif (test ġdid sottolinjat u b'tipa grassa, test imħassar ~~ingassat~~)

Fuljett ta' Taghrif

- 4. Effetti sekondarji possibbli

Marda infjammatorja tal-musrana (il-kbira)

Marda tal-mudullun

Anness III

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Frar 2016
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	9 ta' April 2016
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	8 ta' Ġunju 2016

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan 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 veiligheidsupdates (PSUR's) voor daunorubicine, zijn de wetenschappelijke conclusies als volgt:

Colitis is een zeer complex ziektebeeld met meerdere etiologische en pathogenetische kenmerken; het is een welbekende bijwerking van chemotherapie. Van daunorubicine is ook bekend dat het het beenmerg onderdrukt. Er zijn klinische onderzoeken gepubliceerd waarin wordt beschreven dat klinisch gebruik van daunorubicine beenmergfalen induceerde (Larson et al., Fernandez et al.).

Tijdens het laatste PSUR-beoordelingsproces voor daunorubicine is vastgesteld dat colitis en beenmergfalen tekenen zijn en is verzocht om deze termen toe te voegen aan het fundamentele veiligheidsprofiel (CSP) van één van de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen (MAH's) van de werkzame stof. Met betrekking tot colitis waren er in de meldingsperiode 5 nieuwe, medisch bevestigde, spontane gevallen (exclusief infectieuze gevallen, 4 neutropenische colitis, 1 colitis), 3 nieuwe gevallen uit de literatuur, 2 gevallen via de gezondheidsautoriteiten en 1 geval uit een niet-gesponsord onderzoek. Met betrekking tot beenmergfalen waren er 22 nieuwe gevallen. Een zoekopdracht in de Eudravigilance-databank leverde ook 67 beschreven casussen op voor colitis en 125 beschreven casussen voor beenmergfalen.

Gezien de in de beoordeelde PSUR's gepresenteerde gegevens, is het PRAC daarom van mening dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die daunorubicine bevatten, gerechtvaardigd zijn.

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 daunorubicine is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof(fen) daunorubicine bevat(ten) onveranderd is 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 daunorubicine 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 Samenvatting van de productkenmerken (nieuwe tekst onderstreept en vet, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder de SOC "Maagdarmstelselaandoeningen" met als frequentie "Niet bekend": Colitis

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder de SOC "Bloed- en lymfestelselaandoeningen" met als frequentie "Zeer vaak": Beenmergfalen

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de bijsluiters (nieuwe tekst onderstreept en vet, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Bijsluiters

- 4. Mogelijke bijwerkingen

Inflammatoire (dikke)darmziekte

Beenmergziekte

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h)-overeenkomst:	Februari 2016, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	9 april 2016
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	8 juni 2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for daunorubicin er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Kolitt er en svært komplisert sykdom forbundet med flere etiologi- og patogenesekarakteristikker. Det er en velkjent bivirkning av kjemoterapi. Daunorubicin er også kjent for å være en beinmargssuppressant med publiserte kliniske studier som beskriver den kliniske presentasjonen av daunorubicinindusert beinmargssvikt (Larson m.fl., Fernandez m.fl.).

Kolitt og beinmargssvikt ble identifisert som tegn under den siste periodiske sikkerhetsoppdateringsprosessen med en anmodning om at disse uttrykkene blir lagt til kjernesikkerhetsprofilen for en av innehaverne av markedsføringstillatelsen for virkestoffet. Når det gjelder kolitt under rapporteringsperioden, var det 5 nye medisinsk bekreftede spontane tilfeller (ekskludert smittsomme, 4 nøytropene kolitter, 1 kolitt), 3 nye kasus fra litteraturen, 2 tilfeller fra helsemyndighetene og 1 tilfelle fra en usponset studie. Når det gjelder beinmargssvikt, var det 22 nye tilfeller. Et EudraVigilance-søk ga også 67 rapporterte tilfeller når det gjelder kolitt og 125 rapporterte tilfeller når det gjelder beinmargssvikt.

I lys av data representert i de gjennomgåtte periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene har PRAC derfor vurdert at endringer av produktinformasjonen for legemidler som inneholder daunorubicin, var berettiget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for daunorubicin mener CMDh at nytte-/risikoforholdet av legemidler som inneholder virkestoffet daunorubicin, er uendret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder daunorubicin, er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal inkluderes i de aktuelle avsnittene i preparatomtalen (ny tekst understreket og i fet skrift, slettet tekst ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning skal tilføyes under organklassesystemet gastrointestinale sykdommer med frekvensen ikke kjent: **Kolitt**

Følgende bivirkning skal tilføyes under organklassesystemet sykdommer i blod og lymfatiske organer med frekvensen svært vanlige: **Benmargssvikt**

Endringer som skal inkluderes i de aktuelle avsnittene i pakningsvedlegget (ny tekst gjennomstreket og i fet skrift, slettet tekst ~~gjennomstreket~~)

Pakningsvedlegg

- 4. Mulige bivirkninger

Betennelsesykdom i (tykk)tarmen (kolitt)

Sykdom i benmargen (benmargssvikt)

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Februar 2016 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	9. april 2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringsøknad):	8. juni 2016

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Biorąc pod uwagę raport oceniający PRAC dotyczący raportów PSUR dla daunorubicyny, wnioski naukowe są następujące:

Zapalenie jelita grubego jest bardzo złożoną jednostką chorobową, o indywidualnych cechach etiologii i patogenezы; jest to dobrze znane działanie niepożądane chemioterapii. Wiadomo również, że daunorubicyna hamuje szpik kostny. Opublikowano badania kliniczne opisujące obraz kliniczny niewydolności szpiku kostnego, indukowanej działaniem daunorubicyny (Larson i in., Fernandez i in.).

Zapalenie jelita grubego i niewydolność szpiku kostnego zidentyfikowano jako działania niepożądane podczas ostatniej oceny PSUR dla daunorubicyny i poproszono jeden z podmiotów odpowiedzialnych (MAH) o dodanie tych terminów do podstawowego profilu bezpieczeństwa (CSP) tej substancji czynnej. W okresie sprawozdawczym odnotowano 5 nowych potwierdzonych medycznie samoistnych przypadków zapalenia jelita grubego (z wyjątkiem postaci zakaźnej, 4 przypadki zapalenia jelita grubego w przebiegu neutropenii, 1 przypadek zapalenia jelita grubego), 3 nowe przypadki zgłoszone w literaturze, 2 przypadki zgłoszone przez kompetentne organy ds. zdrowia oraz 1 przypadek z badania, które nie było sponsorowane. Odnotowano 22 nowe przypadki niewydolności szpiku kostnego. W bazie danych EudraVigilance wyszukano 67 opisów przypadków związanych z zapaleniem jelita grubego i 125 opisów przypadków związanych z niewydolnością szpiku kostnego.

W związku z tym, w świetle dostępnych danych przedstawionych w zweryfikowanych okresowych raportach o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR) PRAC uznał, że zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających daunorubicynę były uzasadnione.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących daunorubicyny CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających daunorubicynę jako substancję czynną, nie zmienia się pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

CMDh przyjęła stanowisko, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR powinno zostać zmienione. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające daunorubicynę są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w drodze procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach „Charakterystyki Produktu Leczniczego” (nowy tekst **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.8

W punkcie „Zaburzenia żołądka i jelit” klasyfikacji układów i narządów należy dodać następujące działania niepożądane o częstości nieznanej: **Zapalenie jelita grubego**

W punkcie „Zaburzenia krwi i układu chłonnego” klasyfikacji układów i narządów należy dodać następujące działania niepożądane o częstości bardzo często: **Niewydolność szpiku kostnego**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach „Ulotki dla pacjenta” (nowy tekst **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst ~~przekreślony~~)

Ulotka dla pacjenta

- 4. Możliwe działania niepożądane

Zapalenie jelita grubego

Choroba szpiku kostnego

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	posiedzenie CMDh w lutym 2016 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	9 kwietnia 2016 r.
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	8 czerwca 2016 r.

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para a daunorrubicina, as conclusões científicas são as seguintes:

A colite é uma doença muito complexa com diversas características de etiologia e patogénese; é um efeito secundário bem conhecido da quimioterapia. A daunorrubicina também é conhecida por ser um supressor da medula óssea com ensaios clínicos publicados, descrevendo a apresentação clínica da insuficiência da medula óssea induzida pela daunorrubicina (Larson et al., Fernandez et al.).

A colite e a insuficiência da medula óssea foram identificadas como sinais, durante o último processo de avaliação do RPS da daunorrubicina, com um pedido para que estes termos sejam adicionados ao Perfil de Segurança Central (PSC) de um dos Titulares da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) da substância ativa. Em relação à colite, durante o período de notificação houve 5 novos casos espontâneos clinicamente confirmados (excluindo infecciosos, 4 colites neutropénicas, 1 colite), 3 novos casos da literatura, 2 casos da autoridade de saúde e 1 caso de um estudo não patrocinado. Relativamente à insuficiência da medula óssea, houve 22 novos casos. Uma pesquisa na EudraVigilance também produziu 67 notificações de casos relativamente à colite e 125 notificações de casos relativamente à insuficiência da medula óssea.

Por conseguinte, face aos dados apresentados nos RPS revistos, o PRAC considerou que as alterações na informação de medicamentos contendo daunorrubicina são justificadas.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos para a alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à daunorrubicina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo a(s) substância(s) ativa(s) daunorrubicina é favorável na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos contendo daunorrubicina estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais Autorizações de Introdução no Mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento (o novo texto está sublinhado e a negrito, o texto a ser eliminado está ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.8

A seguinte reação adversa deve ser adicionada na secção de Doenças gastrointestinais das Classes de Sistemas de Órgãos com a frequência "desconhecido": Colite

A seguinte reação adversa deve ser adicionada na secção de Doenças do sangue e do sistema linfático das Classes de Sistemas de Órgãos com a frequência "muito frequentes": Insuficiência da medula óssea

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (o novo texto está sublinhado e a negrito, o texto a ser eliminado está ~~rasurado~~)

Folheto Informativo

- 4. Efeitos secundários possíveis

Doença inflamatória do intestino (grosso)

Doença da medula óssea

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh em fevereiro/2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	09/04/2016
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração de tipo IA _{IN} pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	08/06/2016

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS-uri pentru daunorubicină, concluziile științifice sunt următoarele:

Colita este o afecțiune foarte complexă cu diverse caracteristici de etiologie și patogeneză, fiind un binecunoscut efect secundar al chimioterapiei. De asemenea, este cunoscut faptul că daunorubicina are un efect supresor asupra măduvei osoase, existând studii clinice publicate care descriu prezentarea clinică a insuficienței măduvei osoase induse de daunorubicină (Larson et al., Fernandez et al.).

Colita și insuficiența măduvei osoase au fost identificate ca semnale în cadrul celui mai recent proces de evaluare a RPAS pentru daunorubicină, existând solicitarea de adăugare a acestor termeni la documentul companiei ce conține informații privind siguranța (DCIS) al unuia dintre deținătorii autorizației de punere pe piață (DAPP) a substanței active. În ceea ce privește colita, în timpul perioadei de raportare au existat 5 cazuri noi spontane confirmate din punct de vedere medical (excluzând cazurile de infecții, dintre care 4 cazuri de colită neutropenică și 1 caz de colită), 3 cazuri noi din literatura de specialitate, 2 cazuri de la autoritățile de sănătate și 1 caz în urma unui studiu nesponsorizat. În ceea ce privește insuficiența măduvei osoase, au existat 22 de cazuri noi. De asemenea, o căutare în EudraVigilance a evidențiat 67 de rapoarte de caz în ceea ce privește colita și 125 de rapoarte de caz în ceea ce privește insuficiența măduvei osoase.

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS revizuite, PRAC a considerat că modificările aduse informațiilor referitoare la medicamentele care conțin daunorubicină sunt justificate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive care recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru daunorubicină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin substanța/substanțele activă/active daunorubicină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin daunorubicină sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la produs pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului (textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul care trebuie eliminat este ~~tăiat cu o linie~~)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.8

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate la Tulburările gastro-intestinale cu frecvență necunoscută, din clasificarea ASO: **Colită**

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate la Tulburările hematologice și limfatice foarte frecvente, din clasificarea ASO: **Insuficiența măduvei osoase**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din prospect (textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul care trebuie eliminat este ~~tăiat cu o linie~~)

Prospectul

- 4. Reacții adverse posibile

Inflamație a intestinului (gros)

Afecțiuni ale măduvei osoase

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Întâlnirea CMDh din februarie 2016
Transmiterea traducerilor anexelor adoptate la acord către autoritățile naționale competente:	9 aprilie 2016
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	8 iunie 2016

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre posúdenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre daunorubicín sú vedecké závery nasledovné:

Kolitída je veľmi zložitá ochorenie s niekoľkými etiologickými a patogenézovými charakteristikami a je dobre známym vedľajším účinkom chemoterapie. O daunorubicíne je tiež známe, že suprimuje kostnú dreň, pričom boli publikované klinické skúšania, v ktorých sa uvádza, že použitie daunorubicínu v klinických podmienkach indukovalo zlyhanie kostnej drene (Larson et al., Fernandez et al.).

Kolitída a zlyhanie kostnej drene sa identifikovali ako signály počas posledného vyhodnocovacieho PSUR procesu pre daunorubicín s požiadavkou, aby sa tieto výrazy pridali do základného bezpečnostného profilu (CSP) jedného z držiteľov rozhodnutia o registrácii (MAH) liečiva. Pokiaľ ide o kolitídu, v priebehu nahlasovacieho obdobia došlo k 5 novým lekárske potvrdeným spontánnym prípadom (pričom sa vylúčila infekčná kolitída, 4 neutropenické kolitídy, 1 kolitída), 3 novým prípadom v literatúre, 2 prípadom, ktoré identifikovali zdravotnícke organizácie, a 1 prípadu v štúdiu bez zadávateľa. Pokiaľ ide o zlyhanie kostnej drene, vyskytlo sa 22 nových prípadov. Výsledkom prieskumu EudraVigilance bolo tiež 67 prípadov nahlásených pre kolitídu a 125 prípadov nahlásených pre zlyhanie kostnej drene.

Vzhľadom na dostupné údaje prezentované v preskúvaných PSUR preto PRAC považuje za oprávnené zmeny v informáciách o lieku pre lieky obsahujúce daunorubicín.

Koordináčna skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia {rozhodnutí} o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre daunorubicín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) liečivo (liečivá) daunorubicín nie je zmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce daunorubicín, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **je podčiarknutý a zvýraznený**, vymazaný text ~~je prečiarknutý~~).

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.8

Nasledujúce nežiaduce účinky sa majú pridať do triedy orgánových systémov Poruchy gastrointestinálneho traktu s neznámou frekvenciou: **Kolitída**

Nasledujúce nežiaduce účinky sa majú pridať do triedy orgánových systémov Poruchy krvi a lymfatického systému s veľmi častou frekvenciou: **Zlyhanie kostnej drene**

Do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **je podčiarknutý a zvýraznený**, vymazaný text ~~je prečiarknutý~~).

Písomná informácia pre používateľa

- 4. Možné vedľajšie účinky

Zápalové ochorenie (hrubého) čreva

Ochorenie kostnej drene

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Zasadnutie CMDh vo februári 2016
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	9. apríl 2016
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	8. jún 2016

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo
pogojev dovoljenj za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za daunorubicin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Kolitis je zelo kompleksna bolezenska entiteta z mnogimi etiopatogenetičnimi značilnostmi; je dobro znan neželen učinek kemoterapije. Daunorubicin je znan tudi kot zaviralec kostnega mozga, kar so pokazala objavljena klinična preskušanja, ki opisujejo klinično sliko z daunorubicinom povzročene odpovedi kostnega mozga (Larson et al., Fernandez et al.).

Kolitis in odpoved kostnega mozga so odkrili kot signala med zadnjim postopkom ocene PSUR za daunorubicin z zahtevo, da je treba ta dva izraza dodati v ključno informacijo o varnosti zdravila (CSP – *Core Safety Profile*) enega od imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom (MAH – *Marketing Authorisation Holder*). V zvezi s kolitisom je bilo v obdobju poročanja 5 novih, zdravniško potrjenih spontanov primerov (brez infekcijskih, 4 primeri nevtropeničnega kolitisa, 1 primer kolitisa), 3 novi primeri iz literature, 2 primera s strani zdravstvenih organov in 1 primer iz nesponsorirane študije. V zvezi z odpovedjo kostnega mozga je bilo 22 novih primerov. Poizvedba v zbirki podatkov Eudravigilance je ravno tako podala 67 kliničnih primerov v zvezi s kolitisom in 125 kliničnih primerov v zvezi z odpovedjo kostnega mozga.

Zato skladno s podatki, predstavljenimi v pregledanih poročilih PSUR, odbor PRAC meni, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo daunorubicin.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za daunorubicin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo učinkovino daunorubicin ugodno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj za promet z zdravilom za zdravila, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU tudi druga zdravila, ki vsebujejo daunorubicin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila (novo besedilo je **podčrtano in v načinu krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~).

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.8

Pri organskem sistemu "Bolezni prebavil" je treba pri pogostnosti "neznana" dodati naslednji neželeni učinek: **kolitis**

Pri organskem sistemu "Bolezni krvi in limfatičnega sistema" je treba pri pogostnosti "zelo pogosti" dodati naslednji neželeni učinek: **odpoved kostnega mozga**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja navodila za uporabo (novo besedilo je **podčrtano in v načinu krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~).

Navodilo za uporabo

- 4. Možni neželeni učinki

Vnetna bolezen (debelega) črevesa

Bolezen kostnega mozga

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh v februarju 2016
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	9. april 2016
Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	8. junij 2016

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om de periodiska säkerhetsrapporterna för daunorubicin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Kolit är en mycket komplex sjukdomsentitet med flera etiologiska och patogenetiska karakteristika och det är en välkänd biverkning av kemoterapi. Det är också känt att daunorubicin är en benmärgshämmare och det finns publicerade kliniska studier som beskriver den kliniska manifestationen av daunorubicininducerad benmärgssvikt (Larson et al., Fernandez et al.).

Kolit och benmärgssvikt identifierades som signaler under den senaste PSUR-utvärderingen av daunorubicin med en begäran om att dessa termer skulle läggas till i mallen för säkerhetsprofilen (core safety profile, CSP) från en av innehavarna av godkännande för försäljning av den aktiva substansen. Vad gäller kolit konstaterades under rapporteringsperioden 5 nya medicinskt bekräftade, spontant rapporterade fall (exklusive infektiös kolit, 4 fall av neutropen kolit, 1 fall av kolit), 3 nya fall i litteraturen, 2 nya fall rapporterade av hälso- och sjukvårdsmyndigheter och 1 fall från en icke sponsrad studie. Vad gäller benmärgssvikt konstaterades 22 nya fall. En EudraVigilans-sökning gav också 67 fallrapporter avseende kolit och 125 fallrapporter avseende benmärgssvikt.

Därför ansåg PRAC, baserat på de data som presenterades i granskad PSUR, att ändringar i produktinformationen för läkemedel innehållande daunorubicin var berättigade.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för daunorubicin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen (de aktiva substanserna) daunorubicin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller daunorubicin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktresumén (ny text understruken och i fet stil, borttagen text ~~överstruken~~)

Produktresumé

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar bör läggas till under systemorganklassen Magtarmkanalen med ingen känd frekvens: **Kolit**

Följande biverkningar bör läggas till under systemorganklassen Blodet och lymfsystemet med frekvensen mycket vanliga: **Benmargssvikt**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i bipacksedeln (ny text understruken och i fet stil, borttagen text ~~överstruken~~)

Bipacksedel

- 4. Eventuella biverkningar

Inflammatorisk sjukdom i (tjock)tarmen

Benmargssjukdom

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	Februari 2016 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	9 april 2016
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	8 juni 2016