

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων της Άδειας
Κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC στα PSUR για την υδροχλωρική βενδαμουςτίνη, τα επιστημονικά συμπεράσματα έχουν ως εξής:

Η PRAC επανεξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα μετά την κυκλοφορία για την ασφάλεια, την δημοσιευμένη βιβλιογραφία και τα δεδομένα από τις κλινικές δοκιμές. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι θα μπορούσε να δημιουργηθεί αιτιώδης σχέση για τον πιο κάτω πίνακα ανεπιθύμητων ενεργειών (ADR), με βάση τον αριθμό των περιπτώσεων κατά την πάροδο του χρόνου, την χρονική συσχέτιση στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, τον γνωστό τρόπο δράσης της βενδαμουςτίνης και την απουσία πειστικής εναλλακτικής αιτιολογίας σε ορισμένες από τις περιπτώσεις που εξετάστηκαν: Ευκαιριακές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένου τον έρπητα ζωστήρα, τον κυτταρομεγαλοϊό, την ηπατίτιδα Β), Pneumocystis jirovecii πνευμονία, Πανκυτταροπενία, Ανεπάρκεια του μυελού των οστών, Πονοκέφαλο, Ζαλάδα, Κολπική Μαρμαρυγή, σύνδρομο Stevens - Johnson, Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN), ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ; Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, οξεία μυελοειδή λευχαιμία.

Με βάση αυτή την ανασκόπηση, η PRAC κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι υπήρχε ανάγκη να αναθεωρηθούν οι υπάρχουσες προειδοποιήσεις στην παράγραφο 4.4 του SmPC σχετικά με το σύνδρομο λύσης Όγκου, τις ευκαιριακές λοιμώξεις και τις δερματικές αντιδράσεις. Επιπλέον, στην ενότητα 4.4 έχει συμπεριληφθεί μια προειδοποίηση σχετικά με τον κίνδυνο επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β

Ως εκ τούτου, ενόψει των στοιχείων που παρουσιάζονται στο αναθεωρημένο PSUR, η PRAC θεώρησε ότι οι αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων της υδροχλωρικής βενδαμουςτίνης, ήταν δικαιολογημένες.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά συμπεράσματα που συνάγονται από την PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων της Άδειας (ών) Κυκλοφορίας.

Με βάση τα επιστημονικά συμπεράσματα για την υδροχλωρική βενδαμουςτίνη η CMDh είναι της γνώμης ότι η σχέση οφέλους - κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος (-ων) που περιέχει υδροχλωρική βενδαμουςτίνη παραμένει αμετάβλητη με την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στη θέση ότι η άδεια (-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων στο πεδίο εφαρμογής της παρούσας ενιαία αξιολόγηση των PSUR θα πρέπει να μεταβάλλεται. Στο βαθμό που τα επιπλέον φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν υδροχλωρική βενδαμουςτίνη επιτρέπονται επί του παρόντος στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες χορήγησης άδειας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά ότι οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας τροποποιούνται αναλόγως.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος σε εγκεκριμένο φάρμακο
(α) εθνικού επιπέδου**

Τροποποιήσεις που πρέπει να περιληφθούν στις αντίστοιχες ενότητες των Πληροφοριών του Προϊόντος (νέο κείμενο υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, διαγραμμένο κείμενο διαγραφά)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Τμήμα 4.4

Μια προειδοποίηση θα πρέπει να αναθεωρηθεί ως εξής:

Λοιμώξεις

Έχει αναφερθεί λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης πνευμονίας και σήψης. **Σοβαρές και θανατηφόρες λοιμώξεις έχουν συμβεί με υδροχλωρική βενδαμουςτίνη, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων όπως Pneumocystis jirovecii πνευμονία (PJP), τον ιό ζωστήρα της ανεμοβλογιάς (VZV) και του κυτταρομεγαλοϊού (CMV).** Σε σπάνιες περιπτώσεις, η μόλυνση έχει συσχετιστεί με νοσηλεία, σηπτικό σοκ και θάνατο. Οι ασθενείς με ουδετεροπενία ή / και λεμφοπενία μετά από θεραπεία με υδροχλωρική βενδαμουςτίνη είναι πιο επιρρεπείς σε λοιμώξεις. Ασθενείς με μυελοκαταστολή μετά τη θεραπεία με υδροχλωρική βενδαμουςτίνη θα πρέπει να συμβουλευούνται να επικοινωνήσουν με ένα γιατρό αν έχουν συμπτώματα ή σημεία λοίμωξης, όπως πυρετός ή αναπνευστικά συμπτώματα. **Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αναπνευστικές ενδείξεις και συμπτώματα καθ' όλη τη θεραπεία. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να αναφέρουν νέες ενδείξεις λοίμωξης, όπως πυρετό ή αναπνευστικά συμπτώματα αμέσως.**

:

Μια προειδοποίηση θα πρέπει να προστεθεί ως εξής:

Επανενεργοποίηση της Ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β έχει συμβεί σε ασθενείς που είναι χρόνιοι φορείς του ιού μετά που αυτοί οι ασθενείς έλαβαν υδροχλωρική βενδαμουςτίνη. Ορισμένες περιπτώσεις οδήγησαν σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή θανατηφόρα έκβαση. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για λοίμωξη με HBV πριν την έναρξη της θεραπείας με υδροχλωρική βενδαμουςτίνη. Θα πρέπει να ζητείται η γνώμη εμπειρογνώμωνων στην ηπατική νόσο και στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β πριν την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με θετικό τεστ της ηπατίτιδας Β (συμπεριλαμβανομένων και αυτών με ενεργό νόσο) και για τους ασθενείς οι οποίοι είναι θετικοί στην HBV λοίμωξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι φορείς του HBV που απαιτούν θεραπεία με υδροχλωρική βενδαμουςτίνη πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ενδείξεις και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης HBV διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Μια προειδοποίηση θα πρέπει να προστεθεί ως εξής:

Δερματικές αντιδράσεις

Έχει αναφερθεί ένας αριθμός δερματικών αντιδράσεων. Αυτά τα γεγονότα έχουν συμπεριλάβει εξάνθημα, τοξικές δερματικές αντιδράσεις και φυσαλιδώδη εξανθήματα. **Περιπτώσεις του συνδρόμου Stevens - Johnson (SJS) και Τοξικής Επιδερμικής Νεκρόλυσης (TEN), κάποιες θανατηφόρες,**

έχουν αναφερθεί με τη χρήση υδροχλωρικής βενδαμουςτίνης. Ορισμένα γεγονότα συνέβησαν όταν η υδροχλωρική βενδαμουςτίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα, έτσι ώστε η ακριβής σχέση είναι αβέβαιη. Όταν συμβαίνουν δερματικές αντιδράσεις, μπορεί να είναι προοδευτικές και αυξανόμενες σε σοβαρότητα με περαιτέρω θεραπεία. Αν οι δερματικές αντιδράσεις είναι προοδευτικές, το [product name] θα πρέπει να αναστέλλεται ή να διακόπτεται. Για σοβαρές δερματικές αντιδράσεις όταν υπάρχουν υπόνοιες συσχέτισης με την υδροχλωρική βενδαμουςτίνη, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Μια προειδοποίηση θα πρέπει να προστεθεί ως εξής:

Σύνδρομο λύσης όγκου

Το σύνδρομο λύσης όγκου (TLS) που σχετίζεται με τη θεραπεία [product name] έχει αναφερθεί σε ασθενείς σε κλινικές δοκιμές. Η έναρξη τείνει να είναι εντός 48 ωρών από την πρώτη δόση του [product name] και, χωρίς παρέμβαση, μπορεί να οδηγήσει σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια και θάνατο. Προληπτικά μέτρα περιλαμβάνουν **όπως η επαρκής ενυδάτωση** όγκο, η στενή παρακολούθηση της χημείας του αίματος, ιδιαίτερα τα επίπεδα του καλίου και του ουρικού οξέος, **και η χρήση των υποουρικεμικών παραγόντων (αλλοπουρινόλη και ρασπουρικάση) θα πρέπει να εξετάζεται πριν από τη θεραπεία.** Η χρήση αλλοπουρινόλης κατά τις πρώτες μία έως δύο εβδομάδες θεραπείας με το product name] μπορεί να θεωρηθεί, αλλά όχι απαραίτητα ως πρότυπο. Ωστόσο, **Έχουν αναφερθεί** μερικές περιπτώσεις του συνδρόμου Stevens - Johnson και της Τοξικής Επιδερμική Νεκρόλυσης όταν η βενδαμουςτίνη και η αλλοπουρινόλη χορηγούνται ταυτόχρονα.

- Τμήμα 4.8

Η ακόλουθη διατύπωση θα πρέπει να αναθεωρηθεί:

Ο παρακάτω πίνακας απεικονίζει τα δεδομένα που ελήφθησαν με υδροχλωρική βενδαμουςτίνη—σε κλινικές δοκιμές.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προστεθούν κάτω από την ΚΟΣ Λοιμώξεις και παρασιτώσεις με συχνότητα:

πολύ συχνές: Ευκαιριακές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένου του έρπητα ζωστήρα, τον κυτταρομεγαλοϊό, την ηπατίτιδα Β)

όχι συχνές: **Pneumocystis jirovecii πνευμονία**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προστεθούν κάτω από την ΚΟΣ Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος με συχνότητα:

Όχι συχνές: **Πανκυτταροπενία**

Σπάνια: **Ανεπάρκεια του μυελού των οστών**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προστεθούν κάτω από την ΚΟΣ Διαταραχές του νευρικού συστήματος με συχνότητα:

Πολύ συχνές: **Πονοκέφαλος**

Συχνές: **Ζαλάδα**

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια πρέπει να προστεθεί κάτω από την ΚΟΣ Καρδιακές διαταραχές με συχνότητα:

Μη γνωστές: **Κολπική μαρμαρυγή**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προστεθούν κάτω από την ΚΟΣ Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού με συχνότητα

Μη γνωστές: **Σύνδρομο Stevens - Johnson, Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN)**

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια πρέπει να προστεθεί κάτω από την ΚΟΣ διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών με συχνότητα

Μη γνωστές: **Νεφρική ανεπάρκεια**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προστεθούν κάτω από την ΚΟΣ Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη με συχνότητα

Μη συχνές: **Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, οξεία μυελοειδή λευχαιμία**

Η ακόλουθη περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να τροποποιηθεί παρακάτω Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υδροχλωρική βενδαμυστίνη:

(Νέο κείμενο **υπογραμμίζεται και με έντονους χαρακτήρες**, διαγραμμένο κείμενο διαγραφή)

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

~~Ένας μικρός αριθμός περιστατικών συνδρόμου Stevens-Johnson και Τοξικής Επιδερμικής Νεκρόλυσης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν βενδαμυστίνη σε συνδυασμό με αλλοπουρινόλη ή σε συνδυασμό με αλλοπουρινόλη και ριτουξιμάμπη.~~

Η αναλογία CD4/CD8 μπορεί να μειωθεί. Παρατηρήθηκε μείωση των λεμφοκυττάρων. Σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή (π.χ. με έρπητα ζωστήρα, **CMV, PJP**) ο κίνδυνος μόλυνσης μπορεί να αυξηθεί.

Υπήρξαν μεμονωμένες αναφορές νέκρωσης μετά από τυχαία εξω-αγγειακή χορήγηση και τοξική ~~επιδερμική νεκρόλυση~~, σύνδρομο λύσης του όγκου και αναφυλαξία.

~~Υπάρχουν αναφορές για δευτερογενείς όγκους, συμπεριλαμβανομένων το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, μυελοπολλαπλασιαστικές διαταραχές, οξεία μυελοειδή λευχαιμία και βρογχικό καρκίνωμα. Η συσχέτιση με την θεραπεία με υδροχλωρική βενδαμυστίνη δεν έχει καθοριστεί.~~

Ο κίνδυνος μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου και οξείας μυελοειδούς λευχαιμίας είναι αυξημένος σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με παράγοντες αλκυλίωσης (συμπεριλαμβανομένου της βενδαμυστίνης). Δευτερεύουσα κακοήθεια μπορεί να αναπτυχθεί αρκετά χρόνια μετά την διακοπή της χημειοθεραπείας.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Μια προειδοποίηση θα πρέπει να αναθεωρηθεί ως εξής:

2. ΠΡΟΤΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ [PRODUCT NAME]

Προσέξτε ιδιαίτερα με το [product name]

...

- σε περίπτωση αντιδράσεων στο δέρμα σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το [product name]
Οι αντιδράσεις μπορεί να αυξηθούν σοβαρά.
- **σε περίπτωση επώδυνων κόκκινων ή μωβ εξανθημάτων που εξαπλώνονται και φουσκάλες ή / και άλλες βλάβες που αρχίζουν να εμφανίζονται στο βλεννογόνο (π.χ.**

στο στόμα και τα χείλη), ιδίως αν είχατε προηγουμένως ευαισθησία στο φως, λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (π.χ. βρογχίτιδα) ή / και πυρετό.

- σε περιπτώσεις υφιστάμενης καρδιακής νόσου (π.χ. καρδιακή προσβολή, πόνος στο στήθος, σοβαρές διαταραχές στον καρδιακό ρυθμό).
- σε περίπτωση που παρατηρήσετε οποιοδήποτε πόνο στο πλευρό σας, αίμα στα ούρα σας ή μειωμένη ποσότητα ούρων. Όταν η ασθένεια σας είναι πολύ σοβαρή, το σώμα σας μπορεί να μην είναι σε θέση να καθαρίσει όλα τα άχρηστα προϊόντα από τα καρκινικά κύτταρα που πεθαίνουν. Αυτό ονομάζεται σύνδρομο λύσης όγκου και μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια και καρδιακά προβλήματα εντός 48 ωρών από την πρώτη δόση του [product name] . Ο γιατρός σας ~~θα πρέπει να το γνωρίζει αυτό και~~ μπορεί να **εξασφαλίσει την επαρκή ενυδάτωση σας** και να σας δώσει άλλα φάρμακα για να βοηθήσει στην πρόληψη της.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προστεθούν με συχνότητα πολύ συχνές:

- **Πονοκέφαλος**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προστεθούν με συχνότητα συχνές:

- **Ζαλάδα**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προστεθούν με συχνότητα μη συχνές:

- **Αναποτελεσματική παραγωγή όλων των κυττάρων του αίματος (μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο)**
- **Οξεία λευχαιμία**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προστεθούν με συχνότητα σπάνιες:

- **Μείωση της λειτουργίας του μυελού των οστών σας, η οποία μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε αδιαθεσία ή να εντοπιστεί στις εξετάσεις αίματος σας**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προστεθούν με συχνότητα μη γνωστές:

- **Νεφρική ανεπάρκεια**
- **Μη κανονικός και συχνά γρήγορος καρδιακός ρυθμός (κολπική μαρμαρυγή)**
- **Επώδυνη κόκκινο ή μωβ εξάνθημα που εξαπλώνεται και φουσκάλες ή / και άλλες βλάβες που αρχίζουν να εμφανίζονται στο βλεννογόνο (π.χ. στο στόμα και τα χείλη), ιδίως αν είχατε πριν ευαισθησία στο φως, λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (π.χ. βρογχίτιδα) και / ή πυρετός.**

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή αυτής της θέσης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή αυτής της θέσης

Υιοθέτηση της θέσης CMDh:	Σεπτέμβριος 2016 CMDh συνάντηση
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της θέσης στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	29 Οκτωβρίου 2016
Εφαρμογή της θέσης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας):	28 Δεκεμβρίου 2016