

Παράρτημα Ι

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

Επιστημονικά πορίσματα

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

Με βάση την ανασκόπηση των δεδομένων από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία, τις κλινικές δοκιμές και τη βιβλιογραφία, η PRAC θεώρησε ότι υπάρχει αιτιώδης συνάφεια μεταξύ της χρήσης της βενδαμυστίνης και της εμφάνισης της φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), κνίδωση, καθώς και η πνευμονίτιδα και η πνευμονική κυψελιδική αιμορραγία δεν θα μπορούσαν να αποκλειστούν και ως εκ τούτου ζητεί την ενημέρωση των πληροφοριών του προϊόντος ώστε να αντικατοπτρίζουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητες μη γνωστές, κοινές και μη γνωστές αντίστοιχα. Επιπλέον, το τμήμα 4.4 ενημερώθηκε για να απεικονίσει τις πληροφορίες σχετικά με το σύνδρομο DRESS, με πρόσθετες οδηγίες για τους ασθενείς.

Επιπλέον, με βάση τις αναφορές για λοίμωξη από πνευμονοκύπωση, η PRAC θεώρησε αναγκαία την ενημέρωση του τμήματος 4.4 της ΠΧΠ συστήνοντας να εξεταστεί η προφύλαξη από αντιμικροβιακή πνευμοκυστία (π.χ. τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη) σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό T-κυττάρων CD4.

Το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναθεωρήθηκε αναλόγως.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά συμπεράσματα της PRAC.

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

Με βάση τα επιστημονικά συμπεράσματα για την υδροχλωρική βενδαμυστίνη η CMDh είναι της γνώμης ότι η σχέση οφέλους - κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος (-ων) που περιέχει υδροχλωρική βενδαμυστίνη 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 ενιαίας αξιολόγησης του PSUR θα πρέπει να μεταβάλλεται. Στο βαθμό που τα επιπλέον φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν υδροχλωρική βενδαμυστίνη επιτρέπονται επί του παρόντος στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες χορήγησης άδειας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και τους αιτούντες / κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν δεόντως υπόψη τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα II

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 διαγραφή)

- **Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος Τμήμα 4.4**

Οι ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση θα πρέπει να αναθεωρηθούν ως εξής:

Λοιμώξεις

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). Η θεραπεία με υδροχλωρική βενδαμουςτίνη μπορεί να προκαλέσει παρατεταμένη λεμφοκυτταροπενία (<600 / μl) και χαμηλές μετρήσεις CD4 θετικών T-κυττάρων (<200 / μl) για τουλάχιστον 7-9 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Η λεμφοκυτταροπενία και η μείωση των CD4-θετικών T-κυττάρων είναι πιο έντονα όταν η βενδαμουςτίνη συνδυάζεται με ριτουξιμάμπη. Οι ασθενείς με λεμφοπενία και χαμηλό αριθμό CD4-θετικών T-κυττάρων μετά από θεραπεία με υδροχλωρική βενδαμουςτίνη είναι πιο ευαίσθητοι στις (ευκαιριακές) λοιμώξεις. Οι ασθενείς με ουδετεροπενία ή / και λεμφοπενία μετά από θεραπεία με υδροχλωρική βενδαμουςτίνη είναι πιο επιρρεπείς σε λοιμώξεις. **Σε περίπτωση χαμηλών CD4-θετικών αριθμών T-κυττάρων (<200 / μl), θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η προφύλαξη από πνευμονία Pneumocystis jirovecii (PJP).** Επομένως, **Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αναπνευστικές ενδείξεις και συμπτώματα καθ' όλη τη θεραπεία. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευτούν να αναφέρουν νέες ενδείξεις λοίμωξης, όπως πυρετό ή αναπνευστικά συμπτώματα αμέσως. Η διακοπή της υδροχλωρικής βενδαμουςτίνης θα πρέπει να εξετάζεται εάν υπάρχουν ενδείξεις (ευκαιριακών) λοιμώξεων.**

Δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί πολλές δερματικές αντιδράσεις. Αυτά τα περιστατικά περιλαμβάνουν εξάνθημα, ~~τοξικές δερματικές αντιδράσεις~~, **σοβαρές δερματικές αντιδράσεις** και φυσαλιδώδες εξάνθημα. Περιστατικά του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), ~~και~~ της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) **και της αντίδρασης των φαρμάκων με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)**, ορισμένα θανατηφόρα, έχουν αναφερθεί με τη χρήση υδροχλωρικής βενδαμουςτίνης. **Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα αυτών των αντιδράσεων από τους συνταγογράφους τους και θα πρέπει να ενημερώνονται για την άμεση ιατρική φροντίδα σε περίπτωση εμφάνισης αυτών των συμπτωμάτων.** Ορισμένα περιστατικά εμφανίστηκαν όταν χορηγήθηκε υδροχλωρική βενδαμουςτίνη σε συνδυασμό με άλλους αντικαρκινικούς παράγοντες, οπότε η ακριβής σχέση είναι αβέβαιη. (...)

- **Τμήμα 4.8**

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί στην Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού με συχνότητα μη γνωστή:

Αντίδραση φαρμάκου με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί κάτω από το SOC Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού με συχνότητα συχνή:- **Κνίδωση** Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί κάτω από το SOC Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές με συχνότητα μη γνωστή:- **Πνευμονίτιδα- πνευμονική κυψελιδική αιμορραγία**

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Τμήμα 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνότητα συχνή:

- κνησμός/εξάνθημα (κνίδωση) Συχνότητα μη γνωστή:

- πνευμονίτιδα- αιμορραγία από τους πνεύμονες

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια αν παρατηρήσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες (μη γνωστής συχνότητας):

Σοβαρά δερματικά εξανθήματα συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση. Αυτά μπορεί να εμφανιστούν ως κοκκινωπές κηλίδες που μοιάζουν με στόχο ή κυκλικές κηλίδες, συχνά με κεντρικές κυψέλες στον κορμό, απολέπιση του δέρματος, έλκη στο στόμα, στο λαιμό, στη μύτη, στα γεννητικά όργανα και στα μάτια και μπορεί να προηγείται πυρετός και συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη.

Γενικευμένο εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία σώματος, διόγκωση των λεμφογαγγλίων και άλλων οργάνων του σώματος (αντίδραση με φάρμακα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα που είναι επίσης γνωστή ως DRESS ή σύνδρομο υπερευαισθησίας φαρμάκου).

Έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις σοβαρών δερματικών αντιδράσεων (σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση). Η σχέση αυτών των αντιδράσεων με το Levact είναι ασαφής.

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή αυτής της θέσης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή αυτής της θέσης

Υιοθέτηση της θέσης CMDh:	Σεπτέμβριος 2017 CMDh συνάντηση
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της θέσης στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	28 Οκτωβρίου 2017
Εφαρμογή της θέσης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας):	27 Δεκεμβρίου 2017