

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την υδροχλωρική βενδαμυστίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Εν όψει των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με βενδαμυστίνη σε συνδυασμό με άλλες ουσίες από κλινικές δοκιμές, συμπεριλαμβανομένης, σε μερικές περιπτώσεις, μιας στενής χρονικής σχέσης και εν όψει ενός ευλογοφανούς μηχανισμού δράσης, η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιώδης σχέση μεταξύ βενδαμυστίνης και ΠΠΛ αποτελεί μια τουλάχιστον λογική πιθανότητα. Η PRAC συμπέρανε ότι οι πληροφορίες των προϊόντων που περιέχουν βενδαμυστίνη θα πρέπει να τροποποιηθούν ανάλογα.

Εν όψει της χρονικής σχέσης, του ευλογοφανούς μηχανισμού δράσης και της βαρύτητας της ΠΠΛ, η PRAC συμπέρανε ότι θα πρέπει να συμπεριληφθεί μια προειδοποίηση στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ. Οι πληροφορίες των προϊόντων που περιέχουν υδροχλωρική βενδαμυστίνη θα πρέπει να τροποποιηθούν ανάλογα.

Εν όψει των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με τον μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με σχήματα που περιέχουν βενδαμυστίνη από δύο κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένης, σε μερικές περιπτώσεις, μιας στενής χρονικής σχέσης και εν όψει ενός ευλογοφανούς μηχανισμού δράσης, η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιώδης σχέση μεταξύ υδροχλωρικής βενδαμυστίνης και μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος αποτελεί μια τουλάχιστον λογική πιθανότητα. Η PRAC συμπέρανε ότι οι πληροφορίες των προϊόντων που περιέχουν υδροχλωρική βενδαμυστίνη θα πρέπει να τροποποιηθούν ανάλογα.

Να επικαιροποιηθεί η παράγραφος 4.4 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος ώστε να προστεθεί μια προειδοποίηση σχετικά με την ΠΠΛ και τον μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος. Το φύλλο οδηγιών χρήσης επικαιροποιείται ανάλογα.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

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

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν υδροχλωρική βενδαμυστίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και οι αιτούντες/κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας να λάβουν δεόντως υπόψη την παρούσα γνώμη της CMDh.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(ων) φαρμακευτικού(ών)
προϊόντος(ων)**

Συνιστώνται οι παρακάτω αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τη δραστική ουσία υδροχλωρική βενδαμουστίνη (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή):

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Θα πρέπει να τροποποιηθεί μια προειδοποίηση ως εξής:

Λοιμώξεις

Με την υδροχλωρική βενδαμουστίνη έχουν εμφανιστεί σοβαρές και θανατηφόρες λοιμώξεις, όπως βακτηριακές (σηψαιμία, πνευμονία) και ευκαιριακές λοιμώξεις, όπως πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PJP), ιός έρπητα ζωστήρα (VZV) και κυτταρομεγαλοϊός (CMV). Μετά τη χρήση βενδαμουστίνης, κυρίως σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη ή ομπινουτουζουμάμπη, έχουν αναφερθεί περιστατικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ), συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων. Η θεραπεία με υδροχλωρική βενδαμουστίνη μπορεί να προκαλέσει παρατεταμένη λεμφοκυτταροπενία (<600 / μ l) και χαμηλές μετρήσεις CD4 θετικών Τ-κυττάρων (<200 / μ l) για τουλάχιστον 7-9 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Η λεμφοκυτταροπενία και η μείωση των CD4-θετικών Τ-κυττάρων είναι πιο έντονα όταν η βενδαμουστίνη συνδυάζεται με ριτουξιμάμπη. Οι ασθενείς με λεμφοπενία και χαμηλό αριθμό CD4-θετικών Τ-κυττάρων μετά από θεραπεία με υδροχλωρική βενδαμουστίνη είναι πιο ευαίσθητοι στις (ευκαιριακές) λοιμώξεις. Σε περίπτωση χαμηλών CD4-θετικών αριθμών Τ-κυττάρων (<200 / μ l), θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η προφύλαξη από πνευμονία *Pneumocystis jirovecii* (PJP). Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αναπνευστικές ενδείξεις και συμπτώματα καθ' όλη τη θεραπεία. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται 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.

Σε ασθενείς με νέα ή επιδεινούμενα νευρολογικά, γνωστικά ή συμπεριφορικά σημεία ή συμπτώματα, εξετάζετε το ενδεχόμενο ΠΠΛ κατά τη διαφορική διάγνωση. Εάν υπάρχει υποψία ΠΠΛ, θα πρέπει να διεξάγονται οι κατάλληλες διαγνωστικές αξιολογήσεις και να αναστέλλεται η θεραπεία μέχρι να αποκλειστεί η ΠΠΛ.

Θα πρέπει να προστεθεί μια προειδοποίηση ως εξής:

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Σε κλινικές μελέτες, έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα) σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπείες με βενδαμουστίνη. Συνιστάται η περιοδική δερματική εξέταση όλων των ασθενών, ιδιαίτερα εκείνων με παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του δέρματος.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το [Όνομα προϊόντος]

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία σας, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οι ίδιοι ή κάποιος παρατηρήσει σε εσάς: απώλεια μνήμης, προβλήματα σκέψης, δυσκολία στη βόδιση ή απώλεια της όρασης – αυτά μπορεί να οφείλονται σε μια πολύ σπάνια αλλά σοβαρή εγκεφαλική λοίμωξη που μπορεί να είναι θανατηφόρος (προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια ή ΠΠΛ).

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε ύποπτες μεταβολές του δέρματος, γιατί μπορεί να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για ορισμένους τύπους καρκίνου του δέρματος (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος) με τη χρήση αυτού του φαρμάκου.

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Σεπτέμβριος 2020
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	1η Νοεμβρίου 2020
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	31 Δεκεμβρίου 2020