



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 December 2015
EMA/97472/2016
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: carmustine (powder and solvent for solution for infusion)

Procedure no.: PSUSA/00010349/201504



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 carmustine (powder and solvent for solution for infusion), the scientific conclusions are as follows:

Carmustine is known to be associated with cases of pulmonary toxicity, with well described pulmonary fibrosis. However, interstitial lung disease (ILD) and pneumonitis are not specified in the current SmPC. Based on the data reviewed during this PSUR, relationship was assessed as definitive in 3 cases of ILD and causal relationship was highly suspected for 3 of the 4 fatal cases of pneumonitis, and suspected to be dose-related in 4 cases. Moreover, pulmonary toxicity including pneumonitis and ILD associated with carmustine treatment is well described in the literature.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSUR(s), the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing carmustine (powder and solvent for solution for infusion), 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 carmustine (powder and solvent for solution for infusion) the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) carmustine (powder and solvent for solution for infusion) 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 carmustine (powder and solvent for solution for infusion) 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 sentence should be added in the dedicated paragraph for pulmonary toxicity:

Pulmonary toxicity is also manifested as pneumonitis and interstitial lung disease in post-marketing experience.

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

Package Leaflet

- Section 4

The following sentence should be added:

Respiratory disorders (lung related disorders) with breathing problems

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	December 2015 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	30 January 2016
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	30 March 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 кармустин (прах и разтворител за инфузионен разтвор), научните заключения са, както следва:

За кармустин е известно, че е бил свързан със случаи на белодробна токсичност с добре описана белодробна фиброза. Въпреки това, "интерстициална белодробна болест (ИББ)" и „пневмонит“ не са посочени в настоящата КХП. На базата на разгледаните данни от този ПАДБ, в три от случаите на ИББ връзката е оценена като категорична и има сериозни подозрения за причинно-следствена връзка при 3 от 4-те случая на пневмонит с фатален изход, като в 4 случая се подозира, че е свързана с дозата. В допълнение към това, белодробната токсичност, включително пневмонит и ИББ, свързана с лечението с кармустин, е добре описана в литературата.

Следователно с оглед на данните, представени в прегледаните ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация за лекарствения продукт, съдържащи кармустин (прах и разтворител за инфузионен разтвор), са обосновани.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

Въз основа на научните заключения за кармустин (прах и разтворител за инфузионен разтвор) CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното(ите) вещество(а) кармустин (прах и разтворител за инфузионен разтвор), е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продукта(ите), попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи кармустин (прах и разтворител за инфузионен разтвор), са понастоящем 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 е подчертан и изпъкнал, изтритият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.8

Следното изречение трябва да бъде добавено към съответния параграф за белодробна токсичност:

Белодробна токсичност се проявява също под формата на пневмонит и интерстициална белодробна болест при постмаркетинговата употреба.

Листовка

- Точка 4

Следното изречение трябва да бъде добавено:

Заболявания на белите дробове, със затруднения в дишането

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	Декември 2015 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	30 януари 2016 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	30 март 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) karmustinu (prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok), byly přijaty tyto vědecké závěry:

O karmustinu je známo, že vyvolává plicní toxicitu, s dobře popsanou plicní fibrózou. Nicméně intersticiální plicní nemoc (ILD) a pneumonitida nejsou v aktuálním souhrnu údajů o přípravku uvedeny. Na základě prověřených dat během této PSUR byl vyhodnocen vztah jako definitivní ve 3 případech ILD a kauzální vztah byl vysoce suspektní ve 3 případech ze 4 fatálních případů pneumonitidy a suspektní v závislosti na dávce ve 4 případech. Kromě toho je plicní toxicita včetně pneumonitidy a ILD související s léčbou karmustinem dobře popsána v literatuře.

Proto s ohledem na data prezentovaná v revidovaných PSUR výbor PRAC rozhodl, že je třeba provést změny v údajích o léčivých přípravcích obsahujících karmustin (prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok).

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se karmustinu (prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok) zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivou látku karmustin (prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok) je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navrhované 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 karmustinu (prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok) 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 **podtržený a tučným písmem**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.8

Do příslušného odstavce týkajícího se plicní toxicity je třeba přidat následující větu:

Plicní toxicita se dle zkušeností získaných po uvedení přípravku na trh také může projevit jako pneumonitida a intersticiální plicní nemoc.

Příbalová informace

- Bod 4

Je třeba přidat následující větu:

Respirační poruchy (potíže související s plícemi) s dýchacími potížemi

PŘÍLOHA III
HARMONOGRAM PRO IMPLEMENTACI ZÁVĚRŮ

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	prosinec 2015 Zasedání CMDh
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	30. ledna 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	30. března 2016

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for carmustin (pulver og solvens til opløsning til infusion), er der nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Carmustin er kendt for at være forbundet med tilfælde af lungetoksicitet, ved godt beskrevet lungefibrose. Dog er interstitiel lungesygdom (ILD) og pneumonitis ikke angivet i det aktuelle produktresumé. Baseret på de gennemgåede data i løbet af denne PSUR, blev forholdet vurderet som endeligt 3 tilfælde af ILD, og årsagssammenhæng var stærkt mistænkt for 3 af de 4 fatale tilfælde af lungebetændelse, og mistænkes for at være dosis-relateret i 4 tilfælde. Desuden er lungetoksicitet, herunder pneumoni og ILD, forbundet med carmustin-behandling velbeskrevet i litteraturen.

Derfor vil der, i betragtning af de fremlagte oplysninger i de(n) revideret PSUR(er), overvejede PRAC'en at ændringer i produktinformationen for lægemidler indeholdende carmustin (pulver og solvens til opløsning til infusion), var berettigede.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for carmustin (pulver og solvens til opløsning til infusion) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det/de lægemiddel/-midler, der indeholder det/de aktive stof/stoffer carmustin (pulver og solvens til opløsning til infusion), er gunstigt 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 carmustin (pulver og solvens til opløsning til infusion) 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 med fed skrift. ~~sletted tekst streges ud~~)

Sammendrag af produktkarakteristikker

- Afsnit 4.8

Følgende sætning bør tilføjes i det dedikerede punkt til lungetoksicitet

Lungetoksicitet er også manifesteret som pneumonitis og interstitiel lungesygdom i erfaringer efter markedsføring.

Indlægsseddel

- Afsnit 4

Følgende sætning bør tilføjes:

Respiratoriske lidelser (lungelidelser) med vejrtrækningsproblemer

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne aftale

Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	December 2015 CMDh møde
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	30. januar 2016
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	30. marts 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 Carmustin (Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung), wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Carmustin ist erwiesenermaßen mit Fällen von pulmonaler Toxizität mit sehr gut beschriebener Lungenfibrose assoziiert. Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) und Pneumonitis sind jedoch in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nicht angegeben. Ausgehend von den im Zuge dieses PSUR geprüften Daten wurde der Zusammenhang in 3 Fällen einer ILD als definitiv beurteilt, in 3 der 4 tödlichen Fälle von Pneumonitis bestand ein hoher Verdacht auf einen kausalen Zusammenhang sowie in 4 Fällen ein Verdacht auf einen dosisabhängigen Zusammenhang. Zudem ist pulmonale Toxizität einschließlich Pneumonitis und ILD im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Carmustin in der Literatur sehr gut beschrieben.

Angesichts der in den geprüften PSUR präsentierten Daten kam der PRAC zum Schluss, dass eine Änderung der Produktinformation von Arzneimitteln, die Carmustin enthalten, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung) gerechtfertigt ist.

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 Carmustin (Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die den Wirkstoff/die Wirkstoffe Carmustin (Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung) enthält/enthalten, 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 Carmustin (Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung) 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 ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.8

Der folgende Satz ist dem Absatz zur pulmonalen Toxizität hinzuzufügen:

Pulmonale Toxizität manifestierte sich zudem in der Phase nach Vermarktung als Pneumonitis und interstitielle Lungenerkrankung.

Packungsbeilage

- Abschnitt 4

Der folgende Satz ist hinzuzufügen:

Erkrankungen der Atemwege (Lungenerkrankungen) mit Atembeschwerden

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Treffen der CMDh Dezember 2015
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	30. Januar 2016
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	30. März 2016

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των
αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεσης Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs) για την καρμουστίνη (σκόνη και διαλύτη για διάλυμα προς έγχυση), τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Είναι γνωστό ότι η καρμουστίνη σχετίζεται με περιστατικά πνευμονικής τοξικότητας, με πνευμονική ίνωση που έχει περιγραφεί εκτενώς. Ωστόσο, η διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) και η πνευμονίτιδα δεν προσδιορίζονται στην παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Βάσει των δεδομένων που εξετάστηκαν κατά τη διάρκεια της έκθεσης PSUR, η σχέση αξιολογήθηκε ως βέβαιη σε 3 περιπτώσεις ILD και υπήρχε σοβαρή υποψία αιτιώδους σχέσης στις 3 από τις 4 θανατηφόρες περιπτώσεις πνευμονίτιδας, ενώ υπήρχε υποψία σχέσης με τη δόση σε 4 περιπτώσεις. Επιπλέον, η πνευμονική τοξικότητα συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και της ILD που σχετίζεται με την αγωγή με καρμουστίνη έχει περιγραφεί εκτενώς στην σχετική βιβλιογραφία.

Επομένως, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν στις αναθεωρημένες εκθέσεις PSUR, η PRAC έκρινε δικαιολογημένες τις αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν καρμουστίνη (σκόνη και διαλύτη για διάλυμα προς έγχυση).

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την καρμουστίνη (σκόνη και διαλύτη για διάλυμα προς έγχυση), η CMDPh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ων) που περιέχει (-ουν) την (τις) δραστική (-ές) ουσία (-ες) καρμουστίνη (σκόνη και διαλύτη για διάλυμα προς έγχυση) είναι 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 καρμουστίνη (σκόνη και διαλύτη για διάλυμα προς έγχυση) 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 ΙΙ

**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

- Ενότητα 4.8

Η ακόλουθη πρόταση θα πρέπει να προστεθεί στην ειδική παράγραφο για την πνευμονική τοξικότητα:

Η πνευμονική τοξικότητα εκδηλώνεται επίσης και ως πνευμονίτιδα και διάμεση πνευμονοπάθεια όπως παρατηρήθηκε μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

- Ενότητα 4

Η ακόλουθη πρόταση θα πρέπει να προστεθεί:

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος (διαταραχές που σχετίζονται με τους πνεύμονες) με αναπνευστικά προβλήματα

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Δεκέμβριο του 2015
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	30 Ιανουαρίου 2016
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	30 Μαρτίου 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 (IPSS) para carmustina (polvo y disolvente para solución para perfusión), las conclusiones científicas son las siguientes:

Se ha demostrado que la carmustina está asociada a casos de toxicidad pulmonar con fibrosis pulmonar bien descrita. Sin embargo, en la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) actual no se especifican la enfermedad pulmonar intersticial (ILD) ni la neumonitis. Según los datos examinados durante la elaboración de este IPS, se determinó que la relación era indudable en 3 casos de ILD y que la relación causal era muy probable en 3 de los 4 casos mortales de neumonitis, con sospecha de que estuvo relacionada con la dosis en 4 casos. Además, la toxicidad pulmonar, incluidas la neumonitis y la ILD asociadas al tratamiento con carmustina, está bien descrita en la bibliografía.

Por tanto, en vista de los datos presentados en el/los IPS examinados, el PRAC considera que las modificaciones de la información del producto de los medicamentos que contienen carmustina (polvo y disolvente para solución para perfusión) están justificadas.

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 carmustina (polvo y disolvente para solución para perfusión), el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen el (los) principio activo(s) carmustina (polvo y disolvente para solución para perfusión) es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones 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 carmustina (polvo y disolvente para solución para perfusión) 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 negrita**, texto eliminado ~~tachado~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.8

Se debe añadir la frase siguiente en el apartado dedicado a la toxicidad pulmonar:

La toxicidad pulmonar también se ha manifestado como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en la experiencia pos-comercialización.

Prospecto

- Sección 4

Se debe añadir la frase siguiente:

Trastornos respiratorios (trastornos pulmonares) con problemas respiratorios

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh de diciembre de 2015
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	30 de enero de 2016
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	30 de marzo de 2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamiskomitee hindamisaruannet karmustiini (infusioonilahuse pulber ja lahusti) perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

Karmustiin on teadaolevalt seotud kopsutoksilisuse juhtudega, mille väljenduseks on hästikirjeldatud kopsufibroos. Samas ei ole interstitsiaalset kopsuhaigust ega pneumoniiti käesoleval ajal ravimi omaduste kokkuvõttes mainitud. Käesolevas perioodilises ohutusaruandes hinnatud andmete alusel oli põhjuslik seos karmustiiniga kolme interstitsiaalse kopsuhaiguse juhu korral ilmselge, kolme surmaga lõppenud pneumoniidi juhu korral neljast väga tõenäoline ning seost peeti sõltuvaks manustatud karmustiini annusest neljal juhul. Veelgi enam, karmustiiniga seotud kopsutoksilisust, sealhulgas pneumoniiti ja interstitsiaalset kopsuhaigust, on hästi kirjeldatud meditsiinikirjanduses.

Seetõttu otsustas ravimiohutuse riskihindamiskomitee hinnatud perioodilistes ohutusaruannetes sisalduvatele andmetele tuginedes, et karmustiini (infusioonilahuse pulber ja lahusti) sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb muuta.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamiskomitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Karmustiini (infusioonilahuse pulber ja lahusti) kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainet karmustiin (infusioonilahuse pulber ja lahusti) sisaldava(te) ravimi(te) kasu/riski suhe on soodne 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 karmustiini (infusioonilahuse pulber ja lahusti) 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 vastavatesse lõikudesse (uus tekst allatõmmatud ja poolpaksus kirjas, kustutatud tekst läbikriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.8

Kopsutoksilisuse eraldi alalõiku tuleb lisada alljärgnev lause:

Turustamisjärgselt on kopsutoksilisus avaldunud ka pneumoniidi ja interstitsiaalse kopsuhaigusena.

Pakendi infoleht

- Lõik 4

Tuleb lisada alljärgnev lause:

Hingamiselundite häired (kopsudega seotud häired), millega kaasnevad hingamisprobleemid.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi koosolek 2015. aasta detsembris
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	30. jaanuar 2016
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	30. märts 2016

Liite I

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt karmustiinin (jauhe ja infuusioliuote), koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Karmustiinin tiedetään liittyvän keuhkotoksisuustapauksiin, joihin liittyy hyvin kuvattua keuhkofibroosia. Interstitiaalista keuhkosairautta (ILD) ja keuhkotulehdusta ei kuitenkaan erikseen mainita nykyisissä tuotetiedoissa. Tämän PSUR-arvioinnin aikana käsitellyn datan perusteella suhde arvioitiin varmaksi kolmessa ILD-tapauksessa, ja kausaalista suhdetta epäiltiin vahvasti kolmessa neljästä kuolemaan johtaneesta keuhkotulehdustapauksesta, sekä epäiltiin annostukseen liittyvää suhdetta neljässä tapauksessa. Sen lisäksi on karmustiinihoitoon liittyvä keuhkotoksisuus, mukaan lukien keuhkotulehdus ja ILD, hyvin kuvattu kirjallisuudessa.

Näistä syistä, ottaen huomioon arvioiduissa PSUR-raporteissa esitetty data, PRAC arvioi, että karmustiinin (jauhe ja infuusioliuote) sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietojen muutokset olivat perusteltuja.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamisen perusteet

karmustiinin (jauhe ja infuusioliuote) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että karmustiinin (jauhe ja infuusioliuote) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapaino on suotuisa mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin karmustiinin (jauhe ja infuusioliuote) sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset

(lisätty teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~viivattu yllä~~)

Tuotetietojen yhteenveto

- Kohta 4.8

Seuraava lause pitäisi lisätä keuhkotoksisuutta käsittelevään kappaleeseen:

Keuhkotoksisuutta ilmenee myös keuhkotulehduksena ja interstitiaalisena keuhkosairautena markkinoilletulon jälkeisten kokemusten perusteella.

Pakkausseloste

- Kohta 4

Seuraava lause pitäisi lisätä:

Hengityshäiriöitä (keuhkoihin liittyviä häiriöitä) sekä hengitysvaikeuksia

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	Joulukuun 2015 CMDh:n kokous
Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	30. tammikuuta 2016
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	30. maaliskuuta 2016

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes des Autorisations de Mise sur le Marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSURs carmustine (poudre et solvant pour solution pour perfusion), les conclusions scientifiques sont les suivantes:

La carmustine est connue pour être associée à des cas de toxicité pulmonaire, pour lesquels une fibrose pulmonaire est bien décrite. Cependant, la pneumopathie interstitielle et la pneumopathie inflammatoire ne figurent pas dans le RCP actuel. D'après la revue des données examinées lors de ce PSUR, un lien a été définitivement établi pour 3 cas de pneumopathie interstitielle et une relation de causalité a été fortement suspectée pour 3 des 4 cas fatals de pneumopathie inflammatoire et considérée dose-dépendante pour 4 cas. De plus, un lien entre la toxicité pulmonaire, y compris la pneumopathie interstitielle et la pneumopathie inflammatoire, et un traitement par carmustine est également bien décrit dans la littérature.

Par conséquent, au vu des données présentées dans le ou les PSUR examinés, le PRAC a considéré que des modifications de l'information produit des médicaments contenant la carmustine (poudre et solvant pour solution pour perfusion) étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques émises 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 carmustine (poudre et solvant pour solution pour perfusion), le CMDh considère que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la(les) substance(s) active(s) carmustine (poudre et solvant pour solution pour perfusion) est favorable sous réserve des modifications proposées de l'informations produit.

Le CMDh a conclu que la ou les Autorisations de Mise sur le Marché des médicaments, dans le cadre de cette évaluation conjointe des PSURs, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant carmustine (poudre et solvant pour solution pour perfusion) sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront l'objet de futures procédures d'autorisation dans l'UE, le CMDh recommande la modification des termes de ces Autorisations de Mise sur le Marché en conséquence.

Annexe II

Modifications apportées à l'information sur le produit du ou des médicaments autorisés au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées du Résumé des Caractéristiques du Produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des Caractéristiques du Produit

- Section 4.8

La phrase suivante doit être ajoutée au paragraphe concernant la toxicité pulmonaire :

La toxicité pulmonaire se manifeste également par une pneumopathie inflammatoire et une pneumopathie interstitielle au cours de l'expérience post-commercialisation.

Notice

- Section 4

La phrase suivante doit être ajoutée :

Troubles respiratoires (troubles pulmonaires) avec problèmes respiratoires

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 en décembre 2015
Transmission des traductions des annexes aux autorités nationales compétentes:	30 janvier 2016
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la variation par le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché):	30 mars 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 karmustin (prašak i otopalo za otopinu za infuziju), znanstveni zaključci su sljedeći:

Karmustin se dovodi u vezu sa slučajevima plućne toksičnosti, s detaljno opisanom plućnom fibrozom. Međutim, intersticijska bolest pluća (ILD) i pneumonitis nisu navedeni u trenutnom SmPC-u. Na temelju podataka pregledanih u PSUR-u, odnos je ocijenjen kao konačan u 3 slučaja ILD-a, uzročni odnos u 3 od 4 fatalnih slučajeva pneumonitisa ocijenjen je kao vrlo sumnjiv, dok u 4 slučaja postoji sumnja na povezanost s dozom. Osim toga, plućna toksičnost, uključujući pneumonitis i ILD, povezana s liječenjem karmustinom, detaljno je opisana u literaturi.

Stoga, na temelju podataka navedenih u pregledanim PSUR-ovima, PRAC smatra da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže karmustin (prašak i otopalo za otopinu za infuziju), utemeljene.

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 karmustin (prašak i otopalo za otopinu za infuziju), CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka/lijekova koji sadrže djelatnu tvar/djelatne tvari karmustin (prašak i otopalo za otopinu za infuziju) povoljan, 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 karmustin (prašak i otopalo za otopinu za infuziju).

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 ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.8

Sljedeću rečenicu potrebno je dodati odlomku o plućnoj toksičnosti:

Postmarketinško iskustvo pokazalo je da se plućna toksičnost također manifestira kao pneumonitis i intersticijska bolest pluća.

Uputa o lijeku

- Dio 4

Potrebno je dodati sljedeću rečenicu:

Poremećaji dišnog sustava (poremećaji povezani s plućima) s poteškoćama pri disanju

Dodatak III
Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u prosincu 2015.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	30. siječnja 2016.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	30. ožujka 2016.

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelési Bizottságnak (PRAC) a(z) karmusztinnal (por és oldószer oldatos infúzióhoz), -ra/-re vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Ismert tény, hogy a karmusztin pulmonalis toxicitást okoz, jól körülírt tüdőfibrózis formájában. Az interstitialis tüdőbetegség (ILD) és a pneumonitis azonban külön nem kerül említésre a jelenlegi alkalmazási előírásban. Ezen PSUR időszak adatai alapján az összefüggést igazoltnak értékelték 3 ILD esetben, és az ok-okozati összefüggés erősen gyanítható volt 4 halálos kimenetelű pneumonitis közül 3 esetben, és 4 esetben az a hatás gyaníthatóan dóziszfüggő volt. Ezenkívül, a karmusztin kezeléssel összefüggő pneumonitis és ILD formájában jelentkező pulmonális toxicitás a szakirodalomban is jól ismert.

Ezért az áttekintett PSUR(ok)-ban bemutatott adatokat figyelembe véve a PRAC úgy találta, hogy a karmusztint tartalmazó gyógyszerek (por és oldószer oldatos infúzióhoz) kísérőiratainak módosítása szükséges.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosításokat javasló indoklás

A(z) karmusztinnal (por és oldószer oldatos infúzióhoz)-ra/-re vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a(z) karmusztinnal (por és oldószer oldatos infúzióhoz) hatóanyag(ka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, karmusztinnal (por és oldószer oldatos infúzióhoz)-t tartalmazó gyógyszerek, amelyek jelenleg engedélyezési eljárás alatt állnak az EU-ban, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)

Alkalmazási előírás

- 4.8 pont

A következő mondatot kell beszúrni a pulmonalis toxicitásra vonatkozó bekezdésbe:

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján a pulmonalis toxicitás jelentkezhet pneumonitis és interstitialis tüdőbetegség formájában is.

Betegtájékoztató

- 4. pont

A következő mondatot kell beszúrni:

Légzőrendszeri (a tüdővel összefüggő), légzési problémákat okozó zavarok

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2015. december CMDh értekezlet
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. január 30.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. március 30.

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir carmustine (innrennslisstofn og leysir, lausn), eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Carmustine er þekkt fyrir að tengjast tilvikum eituhrifa í lungum, með vel útskýrðri bandvefsaukningu í lungum. Hins vegar eru millivefslungnasjúkdómur og lungnabólga ekki tilgreind í núverandi samantekt á eiginleikum lyfs. Á grundvelli gagna sem farið er yfir í þessari samantekt um öryggi lyfsins var ákveðið samhengi metið í 3 tilfellum af millivefslungnasjúkdómi og mikill grunur var um orsakasemhengi fyrir 3 af 4 banvænum tilvikum lungnabólgu og grunur er um skammtahæði í 4 tilfellum. Ennfremur eru eituhrif í lungum, þ. á m. lungnabólga og millivefslungnasjúkdómur tengd við meðferð með carmustine, vel útskýrð í birtum heimildum.

Af þessum sökum taldi áhættumatsnefndin, með tilliti til þeirra upplýsinga sem liggja fyrir í samantekt um öryggi lyfsins, vera tilefni til að gera breytingar á upplýsingum um lyf sem innihalda carmustine (innrennslisstofn og leysir, lausn).

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir carmustine (innrennslisstofn og leysir, lausn) telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda virka efnið/efnin carmustine (innrennslisstofn og leysir, lausn), sé hagstætt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum 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 carmustine (innrennslisstofn og leysir, lausn) 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

- Kaffli 4.8

Eftirfarandi setningu ætti að bæta við í efnisgreininni um eiturhrif í lungum:

Eftir markaðssetningu lyfsins koma eiturhrif í lungum einnig fram sem lungnabólga og millivefslungnasjúkdómur.

Fylgiseðill

- Kaffli 4

Bæta skal eftirfarandi setningu við:

Öndunarfærasjúkdómar (lungnatengdir sjúkdómar) með öndunarvandræðum

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	Desember 2015, fundur CMDh
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	30. janúar 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	30. mars 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) sui Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per carmustina (polvere e solvente per soluzione per infusione), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

la carmustina è conosciuta come associabile a casi di tossicità polmonare, con fibrosi polmonare ben descritta. Tuttavia, nell'attuale RCP non vengono specificate la malattia polmonare interstiziale (ILD) e la polmonite. Sulla base dei dati esaminati durante questo PSUR, la relazione è stata valutata come definitiva in 3 casi di ILD, mentre vi era il forte sospetto di una relazione causale per 3 dei 4 casi fatali di polmonite e un sospetto di correlazione con la dose in 4 casi. Inoltre, la tossicità polmonare comprendente polmonite e ILD associata al trattamento con carmustina è ben descritta in letteratura.

Pertanto, in considerazione dei dati presentati nel PSUR rivisto, il PRAC ha ritenuto che le variazioni alle informazioni sul prodotto dei prodotti medicinali contenenti carmustina (polvere e solvente per soluzione per infusione) 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 su carmustina (polvere e solvente per soluzione per infusione) il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente il principio attivo carmustina (polvere e solvente per soluzione per infusione) sia favorevole, purché siano apportate le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh è giunto alla conclusione che l'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR debbano essere modificate. Il CMDh raccomanda che le autorizzazioni all'immissione in commercio, relative ad ulteriori medicinali contenenti carmustina (polvere e solvente per soluzione per infusione), attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE siano modificati di conseguenza.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul prodotto del medicinale autorizzato a livello nazionale

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

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.8

Deve essere aggiunta la frase seguente nel paragrafo dedicato alla tossicità polmonare:

Nell'esperienza successiva all'immissione in commercio, la tossicità polmonare si è manifestata anche sotto forma di polmonite e malattia polmonare interstiziale.

Foglio illustrativo

- Paragrafo 4

Deve essere aggiunta la seguente frase:

Disturbi respiratori (disturbi legati ai polmoni) con problemi di respirazione

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh dicembre 2015
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	30 gennaio 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	30 marzo 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir registracijos pažymėjimo sąlygų keitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto karmustino (miltelių ir tirpiklio infuziniam tirpalui), periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados:

yra žinoma, kad karmustinas susijęs su toksinio poveikio plaučiams atvejais, su gerai aprašyta plaučių fibroze. Tačiau šiuo metu paskelbtoje Preparato charakteristikų santraukoje intersticinė plaučių liga (IPL) ir pneumonitas nenurodyti. Remiantis šio PASP peržiūros duomenimis, akivaizdus ryšys buvo nustatytas trijuose IPL atvejuose, priežastinis ryšys buvo labai tikėtinas trijuose iš keturių mirtį sukėlusių pneumonito atvejų ir įtartas nuo dozės priklausomas poveikis keturiuose atvejuose. Be to, su gydymu karmustinu susijęs toksinis poveikis plaučiams, įskaitant pneumonitą ir IPL, išsamiai aprašytas literatūroje.

Todėl, atsižvelgdamas į atnaujintame (-uose) PSUR pateiktus duomenis, PRAC laikosi nuomonės, kad reikia atlikti informacijos apie vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra karmustino (miltelių ir tirpiklio infuziniam tirpalui), aprašo pakeitimus.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [CMD(h)] pritaria PRAC mokslinėms išvadoms.

Registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl karmustino (miltelių ir tirpiklio infuziniam tirpalui), CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) karmustino (miltelių ir tirpiklio infuziniam tirpalui), naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus įgyvendinti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) 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 karmustino (miltelių ir tirpiklio infuziniam tirpalui), arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, CMD(h) rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

Nacionalinės procedūros būdu registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai

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

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.8 skyrius

Toksiniam plaučių poveikiui skirtoje pastraipoje reikia įrašyti toliau pateiktą sakinį:

Vaistą pradėjus tiekti į rinką, buvo užregistruotas toksinis poveikis plaučiams, pasireiškiantis penumonitu ir intersticine plaučių liga.

Pakuotės lapelis

- 4 skyrius

Reikia įrašyti toliau pateiktą sakinį:

Kvėpavimo sutrikimai (su plaučiais susiję sutrikimai) su kvėpavimo porblemomis

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas CMD(h)	2015 m. gruodžio mėn. CMD(h) posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016 m. sausio 30 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. kovo 30 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 karmustīna (pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai) periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Zināms, ka karmustīns ir saistīts ar plaušu toksicitātes gadījumiem, ar literatūrā plaši aprakstīto plaušu fibrozi. Tomēr pašlaik intersticiāla plaušu slimība (IPS) un pneimonīts zāļu aprakstā nav norādīti. Pamatojoties uz datiem, kas izskatīti šajā PADZ, saistību novērtēja kā pilnīgu 3 IPS gadījumos, aizdomas par cēloņsakarību bija 3 no 4 pneimonīta gadījumiem ar letālu iznākumu un četros gadījumos bija aizdomas par cēloņsakarību, kas ir saistīta ar devu. Turklāt literatūrā ir plaši aprakstīta ar karmustīna terapiju saistīta plaušu toksicitāte, tai skaitā pneimonīts un IPS.

Tādēļ, ņemot vērā izskatītajā(-ajos) PADZ iekļautos datus, PRAC uzskatīja, ka izmaiņas karmustīnu (pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai) saturošo zāļu informācijā ir pamatotas.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas 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 karmustīnu (pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai), CMDh uzskata, ka ieguvumu un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu(-as) karmustīnu (pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai), ir labvēlīgs, 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 karmustīnu (pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai) vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

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

Zāļu apraksts

- 4.8. apakšpunkts

Rindkopā par plaušu toksicitāti ir jāiekļauj šāds teikums.

Pēcreģistrācijas dati liecina, ka plaušu toksicitāte izpaužas arī kā pneimonīts un intersticiāla plaušu slimība.

Lietošanas instrukcija

- 4. punkts

Jāpievieno šāds teikums.

Elpošanas sistēmas traucējumi (ar plaušu darbību saistīti traucējumi) ar elpošanas traucējumiem

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	<i>CMDh</i> sanāksme 2015. gada decembrī
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. gada 30. janvāris
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 30. marts

Anness I

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

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal carmustine (trab u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni), il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Carmustine huwa magħruf li hu assoċjat ma' każijiet ta' tossiċità pulmonari, b'fibrozi pulmonari deskritta sew. Madankollu, il-mard tal-interstizju tal-pulmun (ILD) u pnemonite mhumiex speċifikati fil-SmPC attwali. Abbażi tad-dejta riveduta matul dan il-PSUR, ir-relazzjoni kienet ivvalutata bħala definittività fi 3 każijiet ta' ILD u relazzjoni kawżali kienet issuspettata ħafna għal 3 mill-4 każijiet fatali ta' pnemonite, u ssuspettata li hija relatata mad-doża f'4 każijiet. Barra minn hekk, it-tossiċità pulmonari li tinkludi pnemonite u ILD assoċjata ma' kura b'carmustine hija deskritta sew fid-dokumentazzjoni.

Għalhekk, fid-dawl tad-dejta ppreżentata fil-PSUR(s) rivedut(i), il-PRAC ikkunsidra li t-tibdil fl-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom carmustine (trab u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni), kien iġġustifikat.

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

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

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal carmustine (trab u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni) is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodott(i) mediċinali li fihom is-sustanza(i) attiva(i) carmustine (trab u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni) huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid 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 carmustine (trab u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni) huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid 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 (it-test ġdid huwa sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.8

Is-sentenza li ġejja għandha tiżdied mal-paragrafu ddedikat għat-tossiċità pulmonari:

It-tossiċità pulmonari hija mmanifestata wkoll bħala pneumonite u mard tal-interstizju tal-pulmun fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Fuljett ta' Tagħrif

- Sezzjoni 4

Għandha tiżdied is-sentenza li ġejja:

Disturbi respiratorji (disturbi relatati mal-pulmun) bi problemi fit-teħid tan-nifs

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' Diċembru 2015
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	30 ta' Jannar 2016
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	30 ta' Marzu 2016

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen 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 carmustine (poeder en oplosmiddel voor infusie-oplossing), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Het gebruik van carmustine wordt in verband gebracht met gevallen van pulmonale toxiciteit met duidelijk beschreven longfibrose. Interstitiële longziekte (ILD) en pneumonitis worden echter niet gespecificeerd in de huidige Samenvatting van de productkenmerken. Op basis van de gegevens van deze PSUR werd in 3 gevallen een onomstreden verband met ILD aangenomen; en in 3 van de 4 sterfgevallen door pneumonitis werd een zeer waarschijnlijk causaal verband aangenomen, met in 4 gevallen een waarschijnlijk dosis-gerelateerd verband. Bovendien staat carmustine-gerelateerde pulmonale toxiciteit met pneumonitis en ILD duidelijk beschreven in de literatuur.

Gezien de gegevens in de beoordeelde PSUR('s) kwam de PRAC tot de conclusie om de productinformatie van geneesmiddelen die carmustine (poeder en oplosmiddel voor infusie-oplossing) bevatten, te wijzigen.

De CMD(h) stemt in met de door de 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 carmustine (poeder en oplosmiddel voor infusie-oplossing) 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) carmustine (poeder en oplosmiddel voor infusie-oplossing) bevat(ten) gunstig 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 carmustine (poeder en oplosmiddel voor infusie-oplossing) 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 vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.8

De volgende zin moet worden toegevoegd aan de desbetreffende alinea voor pulmonale longtoxiciteit:

Pulmonale toxiciteit is na het in de handel brengen ook waargenomen als pneumonitis en interstitiële longziekte.

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

Bijsluiter

- Rubriek 4

De volgende zin moet worden toegevoegd:

Respiratoire aandoeningen (longgerelateerde aandoeningen) met ademhalingsproblemen

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h) -overeenkomst:	December 2015, bijeenkomst van de CMDh
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	30/01/2016
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	30/03/2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene (PSUR) for karmustin (pulver og væske for infusjonsvæske), er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Karmustin er kjent for å være assosiert med tilfeller av lungetoksisitet, med godt beskrevet lungefibrose. Imidlertid er ikke interstitiell lungesykdom (ILD) og pneumoni spesifisert i den gjeldende preparatomtalen. Basert på dataene som er vurdert i denne PSUR, vurderes koblingen som definitiv i 3 tilfeller av ILD og årsakssammenheng mistenkes i 3 av de 4 fatale tilfellene av pneumoni, doseringsrelasjon mistenkes i 4 tilfeller. Videre er lungetoksisitet inkludert pneumoni og ILD assosiert med karmustinbehandling godt beskrevet i litteraturen.

Derfor, i lys av de data som presenteres i de(n) vurderte PSUR(-ene), anser PRAC at endringer i produktinformasjonen for legemidler som inneholder karmustin (pulver og væske til infusjonsvæske) er nødvendig.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for karmustin (pulver og væske for infusjonsvæske) mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet karmustin (pulver og væske for infusjonsvæske) er positivt, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsene for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder karmustin (pulver og væske for infusjonsvæske) er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjente legemidler

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i preparatomtalen (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er gjennomstreket)

Oppsummering av produktegenskaper

- Avsnitt 4.8

Følgende setning skal legges til punktet angående lungetoksisitet:

Lungetoksisitet som pneumoni og interstitiell lungesykdom er også registrert etter markedsføring.

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 4

Følgende setning skal legges til:

Sykdommer i respirasjonsorganer (lungesykdom) med pusteproblemer

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Desember 2015, CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	30. januar 2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	30. mars 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 karmustyny (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji), wnioski naukowe są następujące:

Wiadomo, że stosowanie karmustyny wiąże się z toksycznym działaniem na płuca, z dobrze opisanymi przypadkami zwłóknienia płuc. Niemniej aktualna ChPL nie zawiera informacji dotyczącej śródmiąższowej choroby płuc (ILD, ang. interstitial lung disease) oraz zapalenia płuc. Na podstawie danych ocenianych w ramach niniejszego raportu PSUR związek uznano za pewny w 3 przypadkach ILD, wysokie prawdopodobieństwo związku przyczynowego uznano w 3 z 4 śmiertelnych przypadków zapalenia płuc, a prawdopodobieństwo związku z dawkowaniem uznano w 4 przypadkach. Ponadto związek toksycznego działania na płuca, w tym zapalenia płuc i ILD, z leczeniem karmustyną jest dobrze opisany w literaturze.

Dlatego w świetle danych przedstawionych w ocenianym raporcie PSUR, komitet PRAC uznał, że uzasadnione jest wprowadzenie zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających karmustynę (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji).

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy do zalecenia zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących karmustyny (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji) CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających karmustynę (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji) jest korzystny pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

CMDh przyjęła stanowisko, że pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR powinny zostać zmienione. Niezależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające karmustynę (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji) 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 procedurze narodowej**

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

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.8

W punkcie dotyczącym toksycznego działania na płuca konieczne jest dodanie następującego tekstu:

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wykazuje, że toksyczne działanie na płuca objawia się również zapaleniem płuc i śródmiąższową chorobą płuc.

Ulotka dołączona do opakowania

- Punkt 4

Należy dodać następujący tekst:

Zaburzenia układu oddechowego (zaburzenia czynności płuc) wraz z trudnościami w oddychaniu

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	Posiedzenie CMDh w grudniu 2015 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	30 stycznia 2016 r.
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	30 marca 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 carmustina (em pó e solvente para solução para infusão), as conclusões científicas são as seguintes:

a carmustina é conhecida como estando associada a casos de toxicidade pulmonar, com fibrose pulmonar bem descrita. No entanto, a doença pulmonar intersticial (ILD) e pneumonite não estão especificadas no SmPC atual. Com base nos dados revistos durante este PSUR, a relação foi avaliada como definitiva em três casos de ILD e foi altamente suspeita uma relação causal para 3 de 4 casos fatais de pneumonite, e com suspeição de estarem relacionados com a dose em 4 casos. Mais ainda, a toxicidade pulmonar incluindo associada a pneumonite e a ILD com tratamento de carmustina está bem descrita na literatura.

Desta forma, em vista dos dados apresentados no(s) PSUR revisto(s), o PRAC considerou que as alterações à informação de produto dos produtos medicinais contendo carmustina (em pó e solvente para solução para infusão) foram garantidas.

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 ao carmustina (em pó e solvente para solução para infusão), o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo a(s) substância(s) ativa(s) carmustina (em pó e solvente para solução para infusão) 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 carmustina (em pó e solvente para solução para infusão) 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 Produto

- Secção 4.8

A frase seguinte deve ser adicionada no parágrafo dedicado para a toxicidade pulmonar:

A toxicidade pulmonar também se manifesta como pneumonite e doença pulmonar intersticial na experiência pós-comercialização.

Folheto informativo:

- Secção 4

A frase seguinte deve ser adicionada:

Complicações respiratórias (complicações relacionadas com os pulmões) com problemas de respiração

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh de dezembro de 2015
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	30 de janeiro de 2016
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração de tipo IA _{IN} pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	30 de março de 2016

Anexa I

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

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru carmustin (pudră și solvent pentru soluție pentru infuzie), concluziile științifice sunt următoarele:

Carmustinul este cunoscut a fi asociat cu cazuri de toxicitate pulmonară, cu fibroze pulmonare bine descrise. Totuși, boala pulmonară interstițială (BPI) și pneumonia nu sunt specificate în rezumatul curent al caracteristicilor produsului. Pe baza datelor examinate pe parcursul acestui raport RPAS, relația a fost evaluată ca definitivă în 3 cazuri de BPI, iar relația temporară a fost suspectată pentru 3 din 4 cazuri fatale de pneumonie și legată de doza folosită în 4 cazuri. Mai mult, toxicitatea pulmonară, inclusiv pneumonia și BPI asociate cu tratamentul cu carmustin sunt bine descrise în documentație.

Prin urmare, ținând seama de datele prezentate în rapoartele RPAS examinate, PRAC a considerat că modificările aduse în informațiile despre produsele medicale ce conțin carmustin (pudră și solvent pentru soluție pentru infuzie) au fost 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 carmustin (pudră și solvent pentru soluție pentru infuzie), CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin substanța/substanțele activă/active carmustin (pudră și solvent pentru soluție pentru infuzie) este favorabil, 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 carmustin (pudră și solvent pentru soluție pentru infuzie) 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 a fost **subliniat și îngroșat**, iar textul șters a fost tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Secțiunea 4.8

Următoarea propoziție trebuie adăugată în paragraful dedicat toxicității pulmonare:

Toxicitatea pulmonară se manifestă, de asemenea, ca pneumonie și boală pulmonară interstițială în experiența post-autorizare.

Prospectul din pachet

- Secțiunea 4

Următoarea propoziție trebuie adăugată:

Tulburări respiratorii (tulburări pulmonare) cu probleme respiratorii

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Întâlnirea CMDh, decembrie 2015
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	30 ianuarie 2016
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de tip IA_{IN} de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	30 martie 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 karmustín (prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok), sú vedecké závery nasledovné:

Karmustín je známy svojim spojením s prípadmi pľúcnej toxicity a dobre popísanou pľúcnou fibrózou. Napriek tomu však intersticiálna pľúcna choroba (ILD) a pneumonitída nie sú uvedené v aktuálnom súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC). Na základe údajov prehodnotených v tejto správe PSUR bol vzťah hodnotený ako definitívny v 3 prípadoch ILD a vysoké podozrenie na kauzálny vzťah sa vyskytlo v 3 zo 4 smrteľných prípadov pneumónie, a podozrenie na súvis s dávkou v 4 prípadoch. Okrem toho je pľúcna toxicita, vrátane pneumonitídy a ILD, spojená s liečbou karmustínom dobre popísaná v literatúre.

Preto, s ohľadom na predložené údaje v hodnotenej správe(ach) PSUR, dospel výbor PRAC k záveru, že zmeny informácií o liekoch obsahujúcich karmustín (prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok) boli oprávnené.

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

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre karmustín (prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok) je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku obsahujúceho karmustín (prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok) je priaznivý za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

Koordinačná skupina CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie o registrácii liekov, ktorých sa týka hodnotenie v tejto správe PSUR, má byť zmenené. Koordinácia skupina CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce karmustín (prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok), 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 liek

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

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.8

Do príslušného odseku týkajúceho sa pľúcnej toxicity sa musí pridať nasledujúca veta:

Skúsenosti zo sledovania lieku po uvedení na trh ukazujú prejavy pľúcnej toxicity, ako pneumonitídy a intersticiálnej choroby pľúc.

Písomná informácia pre používateľov

- Časť 4

Musí sa pridať nasledujúca veta:

Respiračné poruchy (poruchy súvisiace s pľúcami) s dýchacími problémami.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody koordinačnou skupinou CMDh:	na zasadnutí koordinačnej skupiny CMDh december 2015
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	30. január 2016
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	30. marec 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 karmustin (prašek in vehikel za raztopino za infundiranje) so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Karmustin je povezan s primeri toksičnosti za pljuča, zelo dobro je opisana pljučna fibroza. Vendar pa v trenutnem SmPC intersticijska bolezen pljuč (IBP) in pnevmonitis nista navedena. Na podlagi podatkov, pregledanih v tem poročilu PSUR, je bila povezanost ocenjena kot gotova v 3 primerih IBP, v 3 od 4 smrtnih primerih pnevmonitisa je bila vzročna povezanost ocenjena kot zelo verjetna, v 4 primerih pa obstaja sum na povezanost z velikostjo odmerka. Še več, toksičnost za pljuča, vključno s pnevmonitisom in IBP, ki je povezana z zdravljenjem s karmustinom, je v literaturi obsežno opisana.

Zato glede na podatke, ki so predstavljeni v pregledanih poročilih PSUR, odbor PRAC smatra, da so spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo karmustin (prašek in topilo za infuzijske raztopine), utemeljene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenj(-a) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za karmustin (prašek in topilo za infuzijske raztopine) skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) učinkovino(-e) karmustin (prašek in topilo za infuzijske raztopine) ugodno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj(-a) 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 karmustin (prašek in topilo za infuzijske raztopine), 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 odebeljeno**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.8

Naslednji stavek je treba dodati namenskem odlomku glede toksičnosti za pljuča:

Toksičnost za pljuča se po izkušnjah iz obdobja trženja zdravila kaže tudi kot pnevmonitis in intersticijska bolezen pljuč.

Navodilo za uporabo

- Poglavje 4

Dodati je treba naslednji stavek:

Bolezni dihal (bolezni, povezane s pljuči) s težavami pri dihanju

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Sestanek skupine CMDh decembra 2015
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	30. januar 2016
Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	30. marec 2016

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

Efter att ha beaktat utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande de periodiska säkerhetsuppdateringarna (PSUR) för karmustin (pulver och vätska för infusion, lösning) dras följande vetenskapliga slutsatser:

Det är känt att karmustin förknippas med fall av pulmonell toxicitet, med väl beskriven lungfibros. Interstitiell lungsjukdom och pneumoni specificeras dock inte i den nuvarande produktresumén. Utifrån uppgifterna som granskats under denna PSUR, utvärderades samband som definieras i 3 fall av interstitiell lungsjukdom och starka misstankar om orsakssamband för 3 av de 4 fallen av pneumoni med dödlig utgång, och misstänktes vara dosrelaterade i 4 fall. Pulmonell toxicitet inklusive pneumoni och interstitiell lungsjukdom i samband med karmustinbehandling beskrivs dessutom i litteraturen.

Med hänsyn till uppgifterna som presenterades i de(n) granskade PSUR:en övervägde PRAC godkännandet av ändringar av produktinformationen om läkemedlen som innehåller karmustin (pulver och vätska för infusion, lösning).

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

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för karmustin (pulver och vätska för infusion, lösning) anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen (de aktiva substanserna) karmustin (pulver och vätska för infusion, lösning) är fördelaktigt 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 karmustin (pulver och vätska för infusion, lösning) 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 fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Produktresumé

- Avsnitt 4.8

Följande mening ska läggas till i avsedd paragraf för pulmonell toxicitet:

Pulmonell toxicitet manifesteras även som pneumoni och interstitiell lungsjukdom vid erfarenhet efter godkännandet för försäljning.

Bipacksedel

- Avsnitt 4

Följande mening ska läggas till:

Störningar i andningsvägarna (sjukdomar i andningsvägarna) med andningssvårigheter

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	Möte med CMDh, december 2015
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	30 januari 2016
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	30 mars 2016