

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Otaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt hydroksikarbamidia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR) (keskitetyn hyväksymismenettelyn valmisteita lukuun ottamatta), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Havaittiin lukuisia hydroksikarbamidin käyttöön liittyviä tapauksia, joiden yhteydessä raportoitiin interstitiaalisesta keuhkosairaudesta, mukaan lukien tapauksia, joissa haittavaikutukset uusiutuivat lääkehoidon uudelleen aloituksen jälkeen, haittavaikutukset hävisivät lääkehoidon lopettamisen jälkeen tai potilas kuoli. Oireiden ilmenemiseen kuluva aika vaihteli joistakin päivistä useisiin vuosiin, ja aikaa pidetään ennalta arvaamattomana. Useimmissa tapauksissa hydroksikarbamidin käytön lopettaminen yhdessä kortikosteroidien annon kanssa johti tilan nopeaan kohenemiseen. Yhteenvedona; perustuen lukuisiin tapauksiin, joissa hydroksikarbamidin myötäväikutusta ei voida sulkea pois, sekä perustuen haittavaikutusten vakavuusasteeseen, valmisteyhteenvedon muuttaminen kohdissa 4.4 ja 4.8 on aiheellista.

Muun kuin melanoomatyypin ihosyövän kehittyminen on hyvin tunnettu hydroksikarbamidin riski. Sitä esiintyy useimmiten auringolle altistuvilla ihoalueilla sellaisilla potilailla, joiden iho vastaa Fitzpatrickin ihotyyppiä I ja II, sekä iäkkäämmillä potilailla, joiden kumulatiivinen altistuminen UV-säteilylle on suurta. Uusiutumien ja ihosyöpien on todettu kehittyvän useita vuosia hydroksikarbamidihoidon päättymisen jälkeen, mikä edellyttää pitkäaikaista seuranta. Näin ollen valmisteyhteenvedon kohta 4.4 tulee muuttaa sisältämään asiaankuuluvat tiedot ihosyöpäriskin minimoinnista.

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

Myyntilupien ehtojen **muuttamista puoltavat perusteet**

Hydroksikarbamidia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että hydroksikarbamidia sisältävien lääkevalmisteiden (keskitetyn hyväksymismenettelyn valmisteita lukuun ottamatta) hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisten turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytyt muitakin hydroksikarbamidia sisältäviä lääkevalmisteita (keskitetyn hyväksymismenettelyn valmisteita lukuun ottamatta) tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu).

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Varoitukset tulee lisätä seuraavasti:

Pitkäaikaista hydroksikarbamidihoitoa saaneilla potilalla on raportoitu ihosyöpää. Potilaita täytyy neuvoa suojaamaan iho auringolta. Lisäksi potilaita täytyy neuvoa tarkastamaan ihonsa hydroksikarbamidihoidon aikana ja hoidon päätyttyä, ja potilas pitää tarkastaa sekundaarisen syövän varalta tavanomaisilla seurantakäynneillä.

(...)

Hengityselimet:

Myeloproliferatiivisten tilojen takia hoidetuilla potilailla on raportoitu seuraavia: interstitiaalinen keuhkosairaus mukaan lukien keuhkofibroosi, keuhkoinfiltraatio, pneumoniitti ja alveoliitti / allerginen alveoliitti. Nämä voivat johtaa kuolemaan. Potilaita, joilla ilmenee kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai muita hengityselinten oireita, tulee seurata tarkkaan, tutkia ja hoitaa. Hydroksiureahoidon nopea lopettaminen ja kortikosteroidihoito vaikuttavat olevan yhteydessä keuhkoihin liittyvien haittavaikutusten paranemiseen (ks. kohta 4.8).

- Kohta 4.8

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä elinjärjestelmien (SOC) kohtaan Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina, ja niiden esiintymistiheydeksi on merkittävä tuntematon:

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Tuntematon: Interstitiaalinen keuhkosairaus

Pakkausseloste

Kohta 2

Varoitukset ja varotoimet

Pitkäaikaista hydroksikarbamidihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu ihosyöpää. Suojaa ihosi auringolta ja tarkasta ihosi säännöllisesti hydroksikarbamidihoidon aikana ja hoidon päätyttyä. Myös lääkärisi tarkastaa ihosi tavanomaisten seurantakäyntien yhteydessä.

Kohta 4

Ota heti yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee seuraavia oireita:

- **kuumetta, yskää, hengitysvaikeuksia; nämä voivat olla merkki vakavasta keuhkosairaudesta (esiintymistiheys tuntematon)**

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous heinäkuussa 2018
Lausunnon liitteiden käännosten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	8. syyskuuta 2018
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	7. marraskuuta 2018