

Amsterdam, 11 October 2023
EMA/CMDh/437311/2023
Co-ordination group for Human Use
PSUSA/00001902/202301

Position of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports for

Active substance(s): lomustine

Nationally authorised Medicinal product(s): See PRAC PSUR assessment report appendix

Basis for position

Pursuant to Article 107b of Directive 2001/83/EC, the Marketing Authorisation Holder(s) for nationally authorised medicinal products (for details see PRAC PSUR Assessment report) submitted to the European Medicines Agency periodic safety update reports (PSURs) for the medicinal products containing the above referred active substance(s).

The evaluation procedure started on 1 June 2023.

The steps taken for the assessment of the PSURs are detailed in the appended Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) assessment report.

The recommendation was adopted by the PRAC on 28 September 2023.

Position

1. The CMDh, having considered in accordance with Article 107g(1) of Directive 2001/83/EC the PSUR on the basis of the PRAC recommendation and the PRAC assessment report as appended, reaches its position by consensus on the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s) for the medicinal products containing the above referred active substance(s), concerning the following change(s):

Update of section 4.4 of the SmPC to amend a warning regarding **overdose**. The Package leaflet is updated accordingly.

Update of section 4.8 of the SmPC to amend the adverse reaction **thrombocytopenia** with a frequency very common. The Package leaflet is updated accordingly.

The Icelandic, of Liechtenstein and the Norwegian CMDh member(s) do agree(s) with the above-mentioned position of the CMDh.



2. The scientific conclusions are set out in Annex I.
3. The amendments to be introduced to the product information of the medicinal products containing the above referred active substance(s) are set out in Annex II.
4. The timetable for the implementation of this CMDh position is set out in Annex III.

To the extent that other medicinal products containing lomustine not listed in the PRAC assessment report are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that the concerned Member States and Marketing Authorisation Holders take due consideration of this CMDh position.

This position is forwarded to Member States, to Iceland, Liechtenstein and Norway, to the MAHs together with its annexes and appendix(ces).

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Lomustin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Angesichts der verfügbaren Literaturdaten und Spontanmeldungen zu **Überdosierungen** ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Lomustin und Überdosierung zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Lomustin enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

Angesichts der verfügbaren Literaturdaten zu **Thrombozytopenie** und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Lomustin und Thrombozytopenie zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Lomustin enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

Nach Prüfung der PRAC-Empfehlung stimmt die CMDh den generellen Schlussfolgerungen und Gründen für die Empfehlung 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 Lomustin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Lomustin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

[...]

Patienten müssen ausdrücklich angewiesen werden, keine höheren Dosen von <Handelsbezeichnung> als die vom Arzt empfohlene Dosis einzunehmen, und sind darauf hinzuweisen, dass <Handelsbezeichnung> als einzelne orale Dosis <(oder als über drei Tage verteilte Dosis)> in einem Abstand von mindestens 6 Wochen eingenommen werden soll (siehe Abschnitt 4.2).¹

[...]

- Abschnitt 4.8

Die Häufigkeit der Nebenwirkung Thrombozytopenie ist auf „sehr häufig“ zu ändern.

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

[...]

Nehmen Sie <Handelsbezeichnung> genau wie von Ihrem Arzt verschrieben ein. Nehmen Sie erst nach frühestens 6 Wochen eine weitere verschriebene Dosis ein.¹

[...]

- Abschnitt 3

Wenn Sie eine größere Menge von <Handelsbezeichnung> eingenommen haben, als Sie sollten

Suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf. Es wurde von versehentlichen Überdosierungen von <Handelsbezeichnung> einschließlich Todesfällen berichtet. Anzeichen für eine Überdosierung können Bauchschmerzen, Durchfall, Regurgitation (Rückfluss von Nahrung), Appetitmangel, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, Husten oder Kurzatmigkeit, ungeklärte Blutergüsse oder Blutungen oder Anfälligkeit für Infektionen sein.

- Abschnitt 4

Die Häufigkeit der folgenden Nebenwirkung wird von „nicht bekannt“ auf „sehr häufig“ geändert:

Niedrige Anzahl an Blutplättchen, was zu Blutungen und Blutergüssen führen kann.

¹ Ein bestehender Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitt 2 der Packungsbeilage soll **unterstrichen und fett** sein oder ergänzt werden, sofern Text fehlt (neu hinzugefügter Text soll **unterstrichen und fett** sein; die Möglichkeit geteilter Dosen bleibt nur für Arzneimittel eine Option, bei denen eine solche Dosierung entsprechend den bestehenden Dosierungsempfehlungen in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zulässig ist).

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Oktober 2023
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	27. November 2023
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	25. Januar 2024