

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for pholcodin er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

De kumulative data vedrørende akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) i forbindelse med pholcodin er blevet gennemgået. I alt er der blevet identificeret 14 tilfælde af AGEP efter markedsføringen.

I 4 af tilfældene blev der rapporteret om andre mistænkte lægemidler, der vides at forårsage AGEP; men i størstedelen af tilfældene blev der ikke rapporteret om andre samtidige lægemidler eller om lægemidler, der ikke vides at forårsage svære kutane reaktioner. I to tilfælde med anden samtidig behandling, tydede den rapporterede kronologi mere på pholcodin, end på den anden mistænkte behandling, og kausalitet i forhold til pholcodin anses for at være mere sandsynlig end i forhold til det andet mistænkte lægemiddel. Derudover er der seks tilfælde, hvor pholcodin var det eneste mistænkte lægemiddel. AGEP er forbundet med lægemidler i mere end 90 % af tilfældene, og i visse af de rapporterede tilfælde, ser pholcodin ud til at være den mest sandsynlige årsag til AGEP. Der blev rapporteret om positiv de-challenge i størstedelen af tilfældene, inklusive fem tilfælde hvor pholcodin var det eneste mistænkte lægemiddel. Endvidere blev der udført allergitest i et tilfælde, som var positiv for pholcodinholdigt produkt, men som var negativ for det andet samtidige mistænkte lægemiddel.

I betragtning af patienteksponeringen, har PRAC konkluderet, at der er et rimeligt, kausalt forhold mellem pholcodin og AGEP, og at en ændring i produktinformationen anbefales, for at informere ordinerende læger samt patienterne, så behandlingen, i tilfælde af AGEP, kan blive seponeret tidligt.

Baseret på gennemgangen af data efter markedsføringen, anbefaler PRAC, en opdatering af pkt. 4.4 og 4.8 i SmPC'et for at tilføje bivirkningen akut generaliseret eksantematøs pustulose, med frekvensen "ikke kendt". Indlægssedlen skal opdateres i overensstemmelse hermed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for pholcodin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder pholcodin forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende pholcodin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

Pkt. 4.4

En advarsel skal tilføjes som følger:

Svære kutane bivirkninger (SCAR) herunder akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller dødelig, er blevet rapporteret hos patienter som er blevet behandlet med <lægemiddel>, sandsynligvis i den første uge. Patienter skal gøres opmærksomme på tegn og symptomer, og monitoreres omhyggeligt for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer, der tyder på disse reaktioner, skal <lægemiddel> omgående seponeres.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklassen Hud og subkutane væv, med frekvensen ”ikke kendt”:

akut generaliseret eksantematøs pustulose (se pkt 4.4)

Indlægsseddel

- Pkt. 2:

Brug ikke dette
<lægemiddel>:

Hvis du nogensinde har udviklet et alvorligt hududslæt eller skællende hud, haft blærer og/eller sår i munden efter at have brugt <lægemiddel> eller et andet <relateret medicin>

Advarsler og forsigtighedsregler:

Alvorlige hudreaktioner, inklusive akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), er blevet rapporteret i forbindelse med brugen af <lægemiddel>. AGEP er et udbredt, rødt, skællende udslæt med buler under huden og blærer i forbindelse med feber. Mest almindelige placering: hovedsageligt placeret i hudfolder, på kroppen og armene. Der er størst risiko for alvorlige hudreaktioner under den første uge af behandlingen. Hvis du udvikler et alvorligt udslæt eller nogle af disse hudsymptomer, skal du stoppe brugen af <lægemiddel> og omgående kontakte eller gå til lægen.

- Pkt. 4

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data

Generaliseret udslæt, rødt og skællet med buler under huden og blærer i forbindelse med feber i begyndelsen af behandlingen (akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)). Hvis du udvikler disse symptomer, skal du stoppe brugen af <lægemiddel> og omgående kontakte eller gå til lægen.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde januar 2020
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	15. marts 2020
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	14. maj 2020