

Παράρτημα Ι

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

Επιστημονικά πορίσματα

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

Ο αυξανόμενος αριθμός αναφορών (δηλαδή $n=1.590$ μόνο κατά το διάστημα της περιόδου αναφοράς) για έγκαυμα της θέσης εφαρμογής σε συνδυασμό με τα διαθέσιμα δεδομένα από επτά αυθόρμητες αναφορές στο EVDAS, θεωρείται ότι στοιχειοθετούν αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της ανταπαλένης και του εγκαύματος της θέσης εφαρμογής. Η πρόταση για επικαιροποίηση τεκμηριώνεται περαιτέρω δεδομένου ότι ο προτιμώμενος όρος (Preferred Term, PT) έγκαυμα της θέσης εφαρμογής συστάθηκε επίσης να συμπεριληφθεί στις Ευρωπαϊκές ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ανταπαλένη/υπεροξειδίο του βενζοϋλίου σε συνέχεια μίας διαδικασίας PSUSA για αυτόν τον συνδυασμό δραστικών, η οποία ολοκληρώθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς της παρούσας ΕΠΠΑ για την ανταπαλένη. Συνολικά, θεωρείται ότι υπάρχουν επαρκή στοιχεία που δικαιολογούν την επικαιροποίηση της παραγράφου 4.8 της ΠΧΠ με τον προτιμώμενο όρο (PT) έγκαυμα της θέσης εφαρμογής. Οι αντίστοιχες επικαιροποιήσεις θα πρέπει να γίνουν και στην παράγραφο 4 του ΦΟΧ.

Κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς, η Galderma «έκλεισε» μία ένδειξη για διαταραχές μελάγχρωσης και ταξινόμησε το συγκεκριμένο θέμα ασφαλείας ως έναν πιθανό κίνδυνο που δεν θεωρείται σημαντικός. Λαμβάνοντας υπόψη τον μεγάλο όγκο περιστατικών που έλαβε ο ΚΑΚ αναφορικά με δυσχρωματισμό του δέρματος σε σχέση με την ανταπαλένη ($n=1.462$ περιπτώσεις αθροιστικά), επιπροσθέτως της περαιτέρω ανάλυσης των πληροφοριών από τρεις αυθόρμητες αναφορές και των στοιχείων που παρουσιάζονται στη μελέτη Kang et al., θεωρείται ότι υπάρχουν επαρκή στοιχεία από ποικίλα κανάλια δεδομένων σε συνδυασμό με βιολογική ευλογοφάνεια, που να δικαιολογούν την επικαιροποίηση της παραγράφου 4.8 της ΠΧΠ και τις αντίστοιχες επικαιροποιήσεις της παραγράφου 4 του ΦΟΧ για την ανταπαλένη σχετικά με διαταραχές μελάγχρωσης (π.χ. υποχρωματισμός, υπέρχρωση).

Όλα τα καταχωρισμένα περιστατικά εγκαύματος της θέσης εφαρμογής ανέφεραν έγκαυμα δευτέρου βαθμού/χημικό έγκαυμα του δέρματος. Συνεπώς, θεωρείται ότι η πιθανότητα σοβαρών εγκαυμάτων, συγκεκριμένα εγκαυμάτων δευτέρου βαθμού σχετιζόμενα με ανταπαλένη, θα πρέπει να αντικατοπτρίζεται στις πληροφορίες του προϊόντος.

Δεδομένης της σοβαρής φύσης των περιστατικών αναφυλαξίας και αγγειοιδήματος που παρατηρήθηκαν σε σχέση με την ανταπαλένη, του εύλογου χρόνου εκδήλωσης που παρατηρήθηκε στις περιπτώσεις που ταυτοποιήθηκαν στο EVDAS και της πιθανότητας συστημικής έκθεσης σε σχέση με την ανταπαλένη, θεωρείται ότι υπάρχουν επαρκή στοιχεία που δικαιολογούν την επικαιροποίηση της παραγράφου 4.8 της ΠΧΠ με τις αντίστοιχες επικαιροποιήσεις στο ΦΟΧ.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

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

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

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ανταπαλένη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα II

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

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράμμιση)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.8

Η (Οι) ακόλουθη(-ες) ανεπιθύμητη(-ες) ενέργεια(-ες) θα πρέπει να προστεθούν στην Κατηγορία/Οργανικό σύστημα Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος με συχνότητα μη γνωστή: αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοοίδημα.

Η (Οι) ακόλουθη(-ες) ανεπιθύμητη(-ες) ενέργεια(-ες) θα πρέπει να προστεθούν στην Κατηγορία/Οργανικό σύστημα Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού με συχνότητα μη γνωστή: «Έγκαυμα της θέσης εφαρμογής», «υποχρωματισμός του δέρματος», «υπέρχρωση του δέρματος».

Το παρακάτω κείμενο θα πρέπει επίσης να προστεθεί στην παράγραφο 4.8:

Οι περισσότερες από τις περιπτώσεις «εγκαύματος της θέσης εφαρμογής» αφορούσαν σε επιφανειακά εγκαύματα, παρ'όλα αυτά καταγράφηκαν περιπτώσεις με εγκαύματα δευτέρου βαθμού.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 4

Επικοινωνήστε άμεσα με έναν γιατρό εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα – μπορεί να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική περίθαλψη: Πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών ή του λαιμού το οποίο καθιστά δύσκολη την κατάποση ή την αναπνοή, εξάνθημα, κνησμό, κνίδωση και ζάλη. Αυτό μπορεί να είναι ένδειξη αγγειοοιδήματος ή σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (μη γνωστή συχνότητα, δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Σκουρότερη απόχρωση του ανοιχτόχρωμου δέρματος
- Πιο ανοιχτόχρωμη απόχρωση του σκουρόχρωμου δέρματος
- Έγκαυμα της θέσης εφαρμογής

Το ακόλουθο κείμενο θα πρέπει επίσης να συμπεριληφθεί στην παράγραφο 4:

Έχουν αναφερθεί εγκαύματα της θέσης εφαρμογής (κυρίως επιφανειακά αλλά και δευτέρου βαθμού ή σοβαρά εγκαύματα).

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Μάρτιος 2019
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	11 Μαΐου 2019
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	10 Ιουλίου 2019