

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 την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την δορζολαμίδα, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Οι περισσότεροι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ) ανέφεραν μεμονωμένα περιστατικά *δύσπνοιας*. Ο παρασκευαστής του αρχικού προϊόντος ανέφερε συνολικά 142 ανεπιθύμητες ενέργειες, εκ των οποίων 31 αναφέρθηκαν κατά την περίοδο αναθεώρησης. Παρά τις περιορισμένες πληροφορίες που υποβλήθηκαν σχετικά με τα περιστατικά τα οποία αναφέρθηκαν κατά την περίοδο αναθεώρησης, από την ανάλυση των συνολικών δεδομένων προκύπτει ότι, με εξαίρεση ορισμένα περιστατικά για τα οποία η τεκμηρίωση ήταν ανεπαρκής ή υπήρχαν παράγοντες σύγχυσης, σε τουλάχιστον 41 περιστατικά τα συμπτώματα υποχώρησαν μετά τη διακοπή της χορήγησης (η δορζολαμίδα ήταν το μοναδικό φάρμακο του οποίου η χορήγηση διακόπηκε) και σε 8 τα συμπτώματα επανεμφανίστηκαν μετά την επαναχορήγηση. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν αιτιολογική συσχέτιση της δορζολαμίδης με τη δύσπνοια.

Ένας πιθανός φαρμακολογικός μηχανισμός εκδήλωσης αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας σχετίζεται με το γεγονός ότι η δορζολαμίδα είναι αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης και ότι υπάρχει πιθανότητα συστημικής απορρόφησης σε περίπτωση οφθαλμικής χορήγησης. Πράγματι, οι αναστολείς καρβονικής ανυδράσης εμποδίζουν την επαναπορρόφηση NaHCO_3 στο εγγύς σωληνάριο, προκαλώντας κατ' αυτόν τον τρόπο έκκριση διττανθρακικών, η οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μεταβολική οξέωση λόγω απώλειας βάσης. Ένα από τα πρώτα συμπτώματα μεταβολικής οξέωσης είναι η δύσπνοια. Πρέπει να σημειωθεί ότι η δύσπνοια περιλαμβάνεται ήδη στην περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος (ΠΧΠ) άλλων αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης.

Οι περισσότεροι ΚΑΚ ανέφεραν μεμονωμένα περιστατικά *αίσθησης ξένου σώματος στον οφθαλμό*. Ο παρασκευαστής του αρχικού προϊόντος ανέφερε συνολικά 43 ανεπιθύμητες ενέργειες με τον προτιμώμενο όρο «αίσθηση ξένου σώματος» και 44 με τον προτιμώμενο όρο «αίσθηση ξένου σώματος στους οφθαλμούς», εκ των οποίων 13 αναφέρθηκαν κατά την περίοδο αναθεώρησης. Παρά τις περιορισμένες πληροφορίες που υποβλήθηκαν σχετικά με τα περιστατικά τα οποία αναφέρθηκαν κατά την περίοδο αναθεώρησης, από την ανάλυση των συνολικών δεδομένων προκύπτει ότι στα μισά περιστατικά ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός συσχέτισε το περιστατικό με τη δορζολαμίδα.

Η αίσθηση ξένου σώματος στον οφθαλμό είναι μια ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρεται συνήθως για τις οφθαλμικές σταγόνες. Η αίσθηση ξένου σώματος στους οφθαλμούς μπορεί να οφείλεται σε πολλαπλές αιτίες, όπως διαταραχές του κερατοειδούς, αλλεργική αντίδραση, φλεγμονή ή ερεθισμό των οφθαλμών. Οι τρεις τελευταίοι αιτιολογικοί παράγοντες είναι γνωστό ότι σχετίζονται με τις οφθαλμικές σταγόνες δορζολαμίδης. Επειδή στα περισσότερα περιστατικά που αναφέρθηκαν με τη δορζολαμίδα υπήρξε συσχέτισμός με ερεθισμό ή ερυθρότητα των οφθαλμών, η αίσθηση ξένου σώματος στους οφθαλμούς θα μπορούσε να είναι σύμπτωμα αλλεργικής αντίδρασης ή οφθαλμικού ερεθισμού και, συνεπώς, συνδέεται έμμεσα με τη χρήση δορζολαμίδης.

Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν στην(-ις) αναθεωρημένη(-ες) ΕΠΠΑ, η PRAC έκρινε αναγκαία την τροποποίηση των πληροφοριών των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δορζολαμίδα.

Η συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

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

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη δορζολαμίδη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου κινδύνου του(-ων) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) δορζολαμίδη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες 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 τροποποιηθεί(-ούν). Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δορζολαμίδη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή τελούν σε διαδικασία έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του(-ων) 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 διαγραφή)

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

- Παράγραφος 4.8

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου» πρέπει να προστεθεί η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια υπό την κατηγορία συχνότητας «μη γνωστές»:

- Δύσπνοια

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Οφθαλμικές διαταραχές» πρέπει να προστεθεί η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια με την κατηγορία συχνότητας «μη γνωστές»:

- Αίσθηση ξένου σώματος στον οφθαλμό

Φύλλο οδηγιών χρήσης

- Παράγραφος 4

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Δύσπνοια

- Αίσθηση ξένου σώματος στον οφθαλμό (αίσθηση ότι υπάρχει κάτι μέσα στο μάτι)

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Νοέμβριο του 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	22 Δεκεμβρίου 2016
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας):	22 Φεβρουαρίου 2017