

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 υδροξυκαρβαμίδα (εκτός από το προϊόν που έχει εγκριθεί με κεντρική διαδικασία), τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Αναγνωρίστηκε υψηλός αριθμός περιπτώσεων υδροξυκαρβαμίδης με αναφερόμενη διάμεση πνευμονοπάθεια, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων στις οποίες περιγράφηκε θετική δοκιμασία επανάληψης χορήγησης, θετική δοκιμασία διακοπής χορήγησης και θανατηφόρα έκβαση. Ο χρόνος έως την έναρξη κυμαινόταν από ημέρες έως αρκετά χρόνια και θεωρείται μη προβλέψιμος. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η διακοπή της υδροξυκαρβαμίδης μαζί με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών οδήγησε σε ταχεία βελτίωση. Συμπερασματικά, με βάση τον υψηλό αριθμό περιπτώσεων στις οποίες δεν θα μπορούσε να αποκλειστεί η συμβολή της υδροξυκαρβαμίδης και με βάση τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας φαρμάκου (ADR), δικαιολογείται μια αλλαγή των παραγράφων 4.4 και 4.8 της ΠΧΠ.

Η εκδήλωση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος είναι ένας καλά χαρακτηρισμένος κίνδυνος της υδροξυκαρβαμίδης. Παρουσιάζεται συχνότερα στις περιοχές του δέρματος που εκτίθενται στον ήλιο, σε ασθενείς με τύπο δέρματος I και II κατά Fitzpatrick και σε πιο ηλικιωμένους ασθενείς, με υψηλότερη αθροιστική έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία. Έχει παρατηρηθεί η εκδήλωση υποτροπής και καρκίνων του δέρματος αρκετά χρόνια μετά τη διακοπή της θεραπείας με υδροξυκαρβαμίδα, καθιστώντας απαραίτητη τη μακροχρόνια παρακολούθηση. Συμπερασματικά, η παράγραφος 4.4 της ΠΧΠ πρέπει να τροποποιηθεί ώστε να συμπεριληφθούν οι σχετικές πληροφορίες, για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου καρκίνου του δέρματος.

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 υδροξυκαρβαμίδα (εκτός από το προϊόν που έχει εγκριθεί με κεντρική διαδικασία), η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) υδροξυκαρβαμίδα (εκτός από προϊόν που έχει εγκριθεί με κεντρική διαδικασία) παραμένει αμετάβλητη, με 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 θα πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν περαιτέρω φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν υδροξυκαρβαμίδα (εκτός από το προϊόν που έχει εγκριθεί με κεντρική διαδικασία) 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, διαγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή).

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Θα πρέπει να προστεθούν οι ακόλουθες προειδοποιήσεις:

Έχει αναφερθεί καρκίνος του δέρματος σε ασθενείς κατά τη μακροχρόνια λήψη υδροξυκαρβαμίδης. Θα πρέπει να δίνονται συμβουλές στους ασθενείς να προστατεύουν το δέρμα τους από την έκθεση στον ήλιο. Επιπλέον, οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχουν μόνοι τους το δέρμα τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά τη διακοπή της θεραπείας με υδροξυκαρβαμίδα και να ελέγχονται για δευτεροπαθείς κακοήθειες κατά τη διάρκεια των τακτικών επισκέψεων παρακολούθησης.

(...)

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος:

Έχει αναφερθεί διάμεση πνευμονοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης πνευμονικής ίνωσης, πνευμονικής διήθησης, πνευμονίτιδας και κυψελίτιδας/αλλεργικής κυψελίτιδας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για μυελοϋπερπλαστικό νεόπλασμα και μπορεί να συσχετίζεται με θανατηφόρα έκβαση. Εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει πυρεξία, βήχα, δύσπνοια ή άλλα συμπτώματα από το αναπνευστικό πρέπει να παρακολουθείται στενά, να ελέγχεται και να υποβάλλεται σε θεραπεία. Η άμεση διακοπή της υδροξυκαρβαμίδης και η θεραπεία με κορτικοστεροειδή φαίνεται να συσχετίζονται με αποδρομή των πνευμονικών συμβάντων (βλ. παράγραφο 4.8)

- Παράγραφος 4.8

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να προστεθούν στη στήλη κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου, με «μη γνωστή» συχνότητα:

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Μη γνωστή: Διάμεση πνευμονοπάθεια

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 2

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Έχει αναφερθεί καρκίνος του δέρματος σε ασθενείς κατά τη μακροχρόνια λήψη υδροξυκαρβαμίδης. Θα πρέπει να προστατεύετε το δέρμα σας από τον ήλιο και να ελέγχετε τακτικά μόνοι σας το δέρμα σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά τη διακοπή της θεραπείας με υδροξυκαρβαμίδα. Ο γιατρός σας θα ελέγχει επίσης το δέρμα σας κατά τη διάρκεια των τακτικών επισκέψεων παρακολούθησης.

Παράγραφος 4

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα όπως τα εξής:

-πυρετός, βήχας ή αναπνευστικά προβλήματα. Αυτά μπορεί να είναι ένδειξη σοβαρής πνευμονοπάθειας (μη γνωστή συχνότητα)

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής του παρόντος πορίσματος

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής του παρόντος πορίσματος

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Ιουλίου 2018
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων του πορίσματος της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	8 Σεπτεμβρίου 2018
Εφαρμογή του πορίσματος από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	7 Νοεμβρίου 2018