



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 June 2015
EMA/539540/2015
Procedure Management and Committees Support

CMDh Scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the Product Information, and timetable for the implementation (all EU languages included)

Active substance: corticorelin

Procedure no.: PSUSA/00000876/201410



Annex I

CMDh scientific conclusions and grounds for variation to the terms of the marketing authorisations

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSURs for corticorelin, the scientific conclusions are as follows:

The MAH included "pituitary haemorrhage" as an important identified risk in the summary of safety concerns although this is not mentioned in the current SmPC.

The PRAC agreed that "pituitary haemorrhage" can be considered a class effect of pituitary diagnostics and a proper screening of the patients for pituitary tumours before CRH diagnostics use can limit the occurrence. Based on this consideration and in the light of cases reported post marketing the PRAC concluded that the present wording in section 4.4 of the SmPC is not regarded sufficient as no further warning regarding "pituitary haemorrhage (apoplexy)" is included, and that this adverse event should be reflected in section 4.8 of the SmPC and the PL accordingly.

Therefore, in view of available data regarding pituitary haemorrhage, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing corticorelin were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds recommending the variation to the terms of the Marketing Authorisations

On the basis of the scientific conclusions for corticorelin the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal products containing the active substance corticorelin is favourable subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisations of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing corticorelin are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal products

Amendments to be included in the relevant sections of the Summary of Product Characteristics

Section 4.4:

Patients known to have a pituitary tumour must be observed for signs and symptoms of pituitary apoplexy when performing pituitary stimulation test with corticorelin, especially in the case of simultaneous use of other pituitary diagnostic tests.

Pituitary apoplexy (haemorrhage) is a medical emergency which can occur in 2% to 12% patients with all types of pituitary adenoma. It can be triggered by an acute increase in intracranial pressure, arterial hypertension, angiographic procedures, and major surgery and also can occur after dynamic testing (corticotropin releasing hormone [CRH], insulin tolerance test, thyrotropin releasing hormone [TRH] or growth hormone releasing hormone [GHRH]). Pituitary apoplexy can occur at all ages but is most frequent in the fifth or sixth decade and shows a slight male preponderance.

Section 4.8:

| MedDRA System Organ Class (SOC) | Very common | Common | Uncommon | Rare | Very rare | Not known (cannot be estimated from the available data) |
|--|-------------|---|--------------------------------|------|-------------------------------------|--|
| Immune system disorders | | | <u>Hypersensitivity</u> | | <u>Anaphylactic reaction</u> | |
| Nervous system disorders | | <u>Transient disturbance of sensation of smell</u> | | | | <u>Pituitary apoplexy*</u> |
| General disorders and administration site conditions | | <u>Transient sensation of warmth</u> | | | | |

*** in patients known to have a pituitary tumour**

Amendments to be included in the relevant sections of the Package Leaflet

In case that you experience symptoms like sudden headache, visual field defect or double vision during or after performing pituitary stimulation test with corticorelin you should inform your doctor immediately.

These symptoms might be caused by pituitary apoplexy (haemorrhage) which is a medical emergency and requires rapid diagnosis and treatment.

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

| | |
|---|------------------------|
| Adoption of CMDh agreement: | June 2015 CMDh meeting |
| Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement: | 8 August 2015 |
| Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder): | 7 October 2015 |

Приложение I

Научни заключения на CMDh и основания за промяна на условията на разрешенията за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за кортикорелин, научните заключения са, както следва:

ПРУ е включил „хипофизен кръвоизлив“ като важен установен риск в резюмето на опасенията във връзка с безопасността, въпреки че това не се споменава в настоящата КХП.

PRAC потвърждава, че „хипофизният кръвоизлив“ може да се разглежда като ефект на класа лекарства за диагностика на хипофизата и използването на подходящ скрининг на пациентите за хипофизни тумори преди CRH диагностиката може да ограничи честотата му. Въз основа на това съображение и в светлината на съобщените случаи след пускането на пазара, PRAC заключава, че настоящата формулировка в точка 4.4 от КХП не се смята за достатъчна, тъй като не е включено допълнително предупреждение относно „хипофизния кръвоизлив (апоплексия)“ и че тази нежелана реакция трябва да бъде отразена в точка 4.8 на КХП и съответно в ЛП.

Ето защо, предвид наличните данни относно хипофизния кръвоизлив, PRAC смята, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи кортикорелин, са основателни.

CMDh изразява съгласие с научните заключения, направени от PRAC.

Основания за препоръчване на промяната в условията на разрешенията за употреба

Въз основа на научните заключения за кортикорелин CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи активното вещество кортикорелин, е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достига до становището, че разрешенията за употреба на продуктите в обхвата на тази единична оценка на ПАДБ трябва да се изменят. В случаите, в които в ЕС в момента са разрешени или подлежат на бъдещи процедури за разрешаване допълнителни лекарствени продукти, съдържащи кортикорелин, CMDh препоръчва въпросните разрешения за употреба също да бъдат съответно изменени.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствените продукти,
разрешени по национална процедура**

Изменения, които да бъдат включени в съответните точки от Кратката характеристика на продукта

Точка 4.4:

Пациентите, за които е известно, че имат тумор на хипофизата, трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на хипофизна апоплексия, когато се извършва тест за стимулиране на хипофизата с кортикорелин, особено в случай на едновременна употреба на други диагностични тестове на хипофизата.

Хипофизната апоплексия (кръвоизлив) е спешен медицински случай, който може да възникне при 2% до 12% от пациентите с всички видове хипофизен аденом. Той може да се активира от остро повишение на вътречерепното налягане, артериална хипертония, ангиографски процедури и големи хирургични операции, а също може да възникне и след динамични тестове (кортикотропин-освобождаващ хормон [CRH], тест за определяне на инсулиновата чувствителност, тиротропин-освобождаващ хормон [TRH] или хормон, освобождаващ хормона на растежа [GHRH]). Хипофизна апоплексия може да възникне на всяка възраст, но е най-честа в петото или шестото десетилетие и слабо преобладава при мъжете.

Точка 4.8:

| Системо-ограничен клас (СОК) по MedDRA | Много чести | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена преценка) |
|--|-------------|---|------------------------------------|-------|-------------------------------------|--|
| Нарушения на имунната система | | | <u>Свръх-чувствителност</u> | | <u>Анафилактични реакции</u> | |
| Нарушения на нервната система | | <u>Преходно смущение на обонянието и вкуса</u> | | | | <u>Хипофизна апоплексия*</u> |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | | <u>Преходно усещане за топлина</u> | | | | |

***при пациенти, за които е известно, че имат тумор на хипофизата**

Изменения, които да бъдат включени в съответните точки от Листовката

В случай че получите симптоми като внезапно главоболие, ограничаване на зрителното поле или двойно виждане по време на или след извършване на тест за стимулиране на хипофизата с кортикорелин, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар.

Тези симптоми могат да бъдат причинени от хипофизна апоплексия (кръвоизлив), което представлява спешен медицински случай и изисква бързо диагностициране и лечение.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнението на споразумението

| | |
|--|----------------------------------|
| Приемане на споразумението на CMDh: | м. юни 2015 г. заседание на CMDh |
| Предаване на националните компетентни органи на преводите на приложенията към споразумението: | 8 август 2015 г. |
| Изпълнение на споразумението от държавите-членки (представяне на варианта от Притежателя на разрешението за употреба): | 7 октомври 2015 г. |

Liite I

CMDh:n päätelmät ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt kortikoreliinia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Myyntiluvan haltija on lisännyt "aivolisäkkeen verenvuodon" turvallisuuden kannalta tärkeänä tunnistettavana riskinä, vaikka sitä ei olekaan mainittu nykyisessä valmisteyhteenvedossa.

PRAC oli samaa mieltä siitä, että "aivolisäkkeen verenvuotoa" voidaan pitää luokkavaikutuksena aivolisäkkeen diagnoosissa ja potilaiden asianmukainen seulonta aivolisäkkekasvaimien varalta kortikotropiinin vapauttajahormonin (CRH) diagnoosissa voi rajoittaa verenvuodon esiintymistä. Tämän harkinnan perusteella ja markkinoille tulon jälkeisten raporttien valossa PRAC katsoi, että valmisteyhteenvedon kohdan 4.4 nykyistä sanamuotoa ei voida pitää riittävänä, sillä se ei sisällä mitään lisävaroitusta "aivolisäkkeen verenvuodosta (apopleksiasta)" ja että tästä haittavaikutuksesta pitää olla maininta valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8 sekä pakkausselosteessa.

Niinpä PRAC katsoi saatavissa olevien tietojen perusteella, jotka koskevat aivolisäkkeen verenvuotoa, että kortikoreliinia sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin on tehtävä muutoksia.

CMDh on yhtä mieltä lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean (PRAC) tieteellisten johtopäätösten kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Kortikoreliinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) katsoo, että vaikuttavaa ainetta, kortikoreliinia, sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on suotuisa, kunhan tuotetietoihin tehdään ehdotetut muutokset.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin kortikoreliinia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä on määrä hyväksyä tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee, että myös niiden myyntilupia muutetaan samalla tavalla.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkevalmisteiden tuotetietoja koskevat muutokset

Muutokset valmisteyhteenvedon asianmukaisiin kohtiin

Kohta 4.4:

Potilaita, joilla tiedetään olevan aivolisäkkeen kasvain, on tarkkailtava aivolisäkkeen apopleksian merkkien ja oireiden varalta, kun tehdään aivolisäkkeen stimulaatiotesti kortikoreliinilla erityisesti silloin, kun samanaikaisesti käytetään muita aivolisäkkeen diagnostisia kokeita.

Aivolisäkkeen apopleksia (verenvuoto) on kiireellinen, välitöntä hoitoa vaativa tapaus, joka voi esiintyä 2–12 %:lla potilaista, joilla on minkä tahansa tyyppinen aivolisäkkeen kasvain. Sen alullepanija voi olla kallonsisäisen paineen äkillinen nousu, kohonnut valtimoverenpaine, verisuonten varjoaineröntgenkuvaukseen liittyvät toimenpiteet ja suuret leikkaukset ja se voi esiintyä myös dynaamisen testauksen jälkeen (kortikotropiinia vapauttava hormoni [CRH], insuliinihypoglykemia testi (ITT), tyreotropiinia vapauttava hormoni [TRH] tai kasvuhormonia vapauttava hormoni [GHRH]). Aivolisäkkeen apopleksia voi esiintyä missä iässä tahansa, mutta se on yleisintä neljän- tai viidenkymmenen vuoden iässä, ja sitä todetaan hieman yleisemmin miehillä kuin naisilla.

Kohta 4.8:

| MedDRA:n mukainen elinjärjestelmäluokka | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen | Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) |
|---|---------------|--|--------------------|-------------|--------------------|--|
| Immuunijärjestelmä | | | <u>Yliherkkyys</u> | | <u>Anafylaksia</u> | |
| Hermosto | | <u>Ohimenevä haju- ja makuu- ja näköhäiriö</u> | | | | <u>Aivolisäkkeen apopleksia*</u> |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | <u>Ohimenevä lämmön tunne</u> | | | | |

***potilailla, joilla tiedetään olevan aivolisäkkeen kasvain**

Muutokset pakkausselosteen asianmukaisiin kohtiin

Mikäli sinulle ilmaantuu oireita kuten äkillinen päänsärky, näkökentän häiriö tai kahtena näkeminen kortikoreliinilla tehdyn aivolisäkkeen stimulaatiotestin aikana tai sen jälkeen, sinun on kerrottava siitä heti lääkärille.

Näitä oireita voi aiheuttaa aivolisäkkeen apopleksia (verenvuoto), joka on kiireellinen, nopeaa diagnoosia ja välitöntä hoitoa vaativa tapaus.

Liite III

Tämän kannan toteuttamisen aikataulu

Sopimuksen toteuttamisen aikataulu

| | |
|---|---------------------------------------|
| CMDh:n sopimuksen hyväksyminen: | CMDh:n toukokuussa 2015 pitämä kokous |
| Sopimuksen liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille: | 8. elokuuta 2015 |
| Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltija toimittaa muutoshakemuksen): | 7. lokakuuta 2015 |

I lisa

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimite riskihindamise komitee hindamisaruannet kortikoreliini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Müügiloa hoidja lisas võimalike ohutuslaste riskide kokkuvõttesse olulise tuvastatud riskina hüpofüüsi hemorraagia, kuigi kehtivas ravimi omaduste kokkuvõttes ei ole seda mainitud.

Ravimite riskihindamise komitee leidis, et hüpofüüsi hemorraagia võib olla hüpofüüsi haiguste diagnoosimiseks kasutatavate diagnostiliste ravimite klassiefektiks ning et patsientide nõuetekohane skriinimine enne diagnostikat kortikotropiini vabastava hormooniga (CRH) võib selle esinemissagedust piirata. Seda arvestades ning võttes arvesse ka turustamisjärgselt kogutud kõrvaltoimeteatisi, leidis ravimite riskihindamise komitee, et ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.4 praegust teksti ei saa piisavaks lugeda, kuna selles puuduvad hoiatused hüpofüüsi hemorraagia (apopleksia) kohta, ning et see kõrvaltoime tuleb lisada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 ja pakendi infolehte.

Võttes arvesse olemasolevaid andmeid hüpofüüsi hemorraagia kohta leidis ravimite riskihindamise komitee, et kortikoreliini sisaldavate ravimite ravimiteabesse tuleb teha vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimite riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügilubade tingimuste muutmise alused

Kortikoreliini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainena kortikoreliini sisaldavate ravimite kasu/riski suhe on soodne juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealuse perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügilubade tingimusi tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus (EL) on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele kortikoreliini sisaldavatele ravimitele, soovib Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp teha vastavad muudatused ka nende müügilubade tingimustes.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omavate ravimpite ravimiteabes

Ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastes lõikudes tehtavad muudatused

Lõik 4.4:

Kortikoreliini kasutamise hüpofüüsi stimulatsiooni uuringu tegemisel tuleb teadaoleva hüpofüüsi kasvajaga patsiente jälgida hüpofüüsi apopleksia tunnuste ja sümptomite suhtes, eriti kui samaaegselt tehakse muid hüpofüüsi diagnostilisi uuringuid.

Hüpofüüsi apopleksia (hemorraagia) on meditsiiniline hädaolukord, mis võib tekkida 2–12 %-l hüpofüüsi adenoomi kõikide vormidega patsientidest. Selle võivad vallandada koljusisese rõhu akuutne tõus, arteriaalne hüpertensioon, angiograafilised protseduurid ja suurem operatsioon ning see võib tekkida ka pärast dünaamilist uuringut (kortikotropiini vabastava hormooniga [CRH], insuliinitundlikkuse test, türeotropiini vabastava hormooniga [TRH] või kasvuhormooni vabastava hormooniga [GHRH]). Hüpofüüsi apopleksia võib tekkida igas vanuses, kuid kõige sagedamini 40.–50. aastates ning meestel veidi sagedamini.

Lõik 4.8:

| MedDRA organsüsteemi klass | Väga sage | Sage | Aeg-ajalt | Harv | Väga harv | Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) |
|---|-----------|--|----------------------|------|-------------------------------------|--|
| Immuunsüsteemi häired | | | <u>Ülitundlikkus</u> | | <u>Anafülaktilised reaktsioonid</u> | |
| Närvisüsteemi häired | | <u>Mööduvad lõhna- ja maitsetunde häired</u> | | | | <u>Hüpofüüsi apopleksia*</u> |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | | <u>Mööduv soojatunne</u> | | | | |

*** teadaoleva hüpofüüsi kasvajaga patsientidel**

Pakendi infolehe asjakohastes lõikudes tehtavad muudatused

Kui teil tekivad kortikoreliiniga läbiviidava hüpofüüsi stimulatsiooni uuringu ajal või järel sümptomid, nagu äkki tekkiv peavalu, nägemisvälja defekt või kahelinägemine, öelge seda kohe oma arstile.

Neid sümptomeid võib põhjustada hüpofüüsi apopleksia (verejooks), mis on meditsiiniline hädaolukord ja vajab kiiret diagnoosimist ja ravi.

III lisa

Selle seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

| | |
|---|---|
| Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine: | Euroopa ravimiametite koordineerimisgruppi 2015. aasta juuni koosolek |
| Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele: | 8. august 2015 |
| Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse): | 7. oktoober 2015 |

Anexo I

Conclusiones científicas del CMDh y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPSS) para corticorelina, las conclusiones científicas son las siguientes:

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) incluyó "hemorragia pituitaria" como un riesgo identificado importante en el resumen de los problemas de seguridad aunque no se menciona en la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto actual.

El PRAC acordó que la "hemorragia pituitaria" se puede considerar como un efecto de clase de las pruebas diagnósticas hipofisarias y que las pruebas adecuadas de detección de tumores hipofisarios en los pacientes antes del uso de las pruebas diagnósticas con la hormona liberadora de corticotropina (CRH) pueden reducir su aparición. Según esta consideración y a la vista de los casos notificados durante el periodo de postcomercialización, el PRAC concluyó que el texto actual de la sección 4.4 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto no se considera suficiente ya que no se incluye en ninguna otra parte una advertencia sobre la "hemorragia (apoplejía) hipofisaria", y que esta reacción adversa se debe reflejar en la sección 4.8 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto y en el Prospecto en consecuencia.

Por lo tanto, en vista de los datos disponibles en relación con la hemorragia pituitaria, el PRAC consideró justificados estos cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen corticorelina.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de las Autorizaciones de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para corticorelina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen el principio activo corticorelina es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se deben modificar las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen corticorelina y que estén actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

Modificaciones de la información del producto para los medicamentos autorizados por procedimiento nacional

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

Sección 4.4:

Los pacientes que se sabe que tienen un tumor de hipofisis deben ser controlados para detectar signos y síntomas de apoplejía pituitaria cuando se realiza la prueba de estimulación de la hipófisis con corticorelina, especialmente en el caso de utilizar simultáneamente otras pruebas diagnósticas hipofisarias.

La apoplejía (hemorragia) pituitaria es una urgencia médica que puede ocurrir en el 2 % al 12 % de los pacientes con cualquier tipo de adenoma hipofisario. Se puede desencadenar por un aumento agudo de la presión intracraneal, la hipertensión arterial, los procedimientos angiográficos y la cirugía mayor, y también puede ocurrir después de realizar pruebas dinámicas (hormona liberadora de corticotropina[CRH], prueba de tolerancia a la insulina, hormona liberadora de tiotropina[TRH]u hormona liberadora de la hormona del crecimiento [GHRH]). La apoplejía pituitaria puede ocurrir a cualquier edad aunque es más frecuente entre los 50 y los 60 con una tendencia ligeramente mayor entre los hombres.

Sección 4.8:

| Clasificación de Órganos del Sistema (SOC, por sus siglas en inglés) MedDRA | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|---|----------------|--|---------------------------------|-------|---------------------------------------|---|
| Trastornos del sistema inmunológico | | | <u>Hipersensibilidad</u> | | <u>Reacciones anafiláticas</u> | |
| Trastornos del sistema nervioso | | <u>Alteración transitoria del sentido del olfato y del gusto.</u> | | | | <u>Apoplejía pituitaria*</u> |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | <u>Sensación transitoria de calor</u> | | | | |

***en pacientes que se sabe que tienen un tumor hipofisario**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto

En el caso de que experimente síntomas como dolor de cabeza repentino, defecto del campo visual o visión doble durante o después de realizar la prueba de estimulación de la hipófisis con corticorelina, debe consultar a su médico inmediatamente.

Estos síntomas se pueden deber a una apoplejía(hemorragia) pituitaria, que es una urgencia médica y requiere diagnóstico y tratamiento urgentes.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

| | |
|---|-----------------------------------|
| Adopción del acuerdo del CMDh: | Reunión del CMDh de junio de 2015 |
| Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo: | 8 de agosto de 2015 |
| Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización): | 7 de octubre de 2015 |

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα της CMDh και λόγοι για την τροποποίηση των όρων
αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (PSURs) για την κορτικορελίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Ο ΚΑΚ συμπεριέλαβε την «αιμορραγία της υπόφυσης» ως έναν σημαντικό προσδιορισμένο κίνδυνο στην περιλήψη των ζητημάτων για την ασφάλεια, εάν και αυτή δεν αναφέρεται στην τρέχουσα ΠΧΠ.

Η PRAC συμφώνησε ότι η «αιμορραγία της υπόφυσης» μπορεί να θεωρηθεί ως επίδραση της κατηγορίας διαγνωστικών της υπόφυσης, και μια κατάλληλη διαλογή των ασθενών για όγκους της υπόφυσης πριν τη χρήση διαγνωστικών για την CRH μπορεί να περιορίσει τη συχνότητα εμφάνισης. Με βάση αυτή τη θεώρηση, και με γνώμονα τις περιπτώσεις που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η παρούσα διατύπωση στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ δεν θεωρείται επαρκής, καθώς δεν περιλαμβάνεται καμία περαιτέρω προειδοποίηση σχετικά με την «αιμορραγία της υπόφυσης (αποπληξία)», και ότι αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να αντικατοπτρίζεται στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ και του ΦΟΧ, αντιστοίχως.

Συνεπώς, σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία αναφορικά με την αιμορραγία της υπόφυσης, η PRAC έκρινε ότι οι αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κορτικορελίνη ήταν δικαιολογημένες.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για τους οποίους συνιστάται η τροποποίηση των όρων αδειών κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την κορτικορελίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν την δραστική ουσία κορτικορελίνη παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας ενιαίας αξιολόγησης PSUR πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κορτικορελίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιούνται αναλόγως.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος εγκεκριμένων σε εθνικό επίπεδο
φαρμακευτικών προϊόντων**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.4:

Ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν όγκο στην υπόφυση πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα αποπληξίας της υπόφυσης όταν πραγματοποιείται δοκιμασία διέγερσης της υπόφυσης με κορτικορελίνη, ειδικά στην περίπτωση της ταυτόχρονης χρήσης άλλων διαγνωστικών δοκιμασιών της υπόφυσης.

Η αποπληξία της υπόφυσης (αιμορραγία) είναι μια επείγουσα ιατρική κατάσταση που μπορεί να εμφανιστεί στο 2% έως 12% των ασθενών με όλους τους τύπους αδενώματος της υπόφυσης. Μπορεί να πυροδοτηθεί από μια οξεία αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης, από αρτηριακή υπέρταση, αγγειογραφικές διαδικασίες και μείζονα χειρουργική επέμβαση, και μπορεί επίσης να εμφανιστεί μετά από δυναμική δοκιμασία [ορμόνη απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης (CRH), δοκιμασία ανοχής στην ινσουλίνη, ορμόνη απελευθέρωσης της θυροτροπίνης (TRH) ή ορμόνη απελευθέρωσης της αυξητικής ορμόνης (GHRH)]. Αποπληξία της υπόφυσης μπορεί να εμφανιστεί σε όλες τις ηλικίες, αλλά είναι πιο συχνή στην πέμπτη ή έκτη δεκαετία και παρουσιάζει ελαφρά υπεροχή στους άνδρες.

Παράγραφος 4.8:

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA (SOC) | Πολύ συχνές | Συχνές | Όχι συχνές | Σπάνιες | Πολύ σπάνιες | Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) |
|---|-------------|--|------------------------------|---------|---|--|
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | | <u>Υπερευαισθησία</u> | | <u>Αναφυλακτικές αντιδράσεις</u> | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | | <u>Παροδική διαταραχή των αισθήσεων όσφρησης και γεύσης</u> | | | | <u>Αποπληξία της υπόφυσης*</u> |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | | <u>Παροδική αίσθηση θερμότητας</u> | | | | |

***σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν όγκο στην υπόφυση**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης

Σε περίπτωση που εμφανίσετε συμπτώματα όπως ξαφνικό πονοκέφαλο, έλλειμμα στα οπτικά πεδία ή διπλή όραση κατά τη διάρκεια ή αφού πραγματοποιηθεί δοκιμασία διέγερσης της υπόφυσης με κορτικορελίνη θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.

Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να προκληθούν από αποπληξία της υπόφυσης (αιμορραγία), η οποία είναι μια επείγουσα ιατρική κατάσταση και απαιτεί ταχεία διάγνωση και θεραπεία.

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

| | |
|---|------------------------------------|
| Έγκριση της συμφωνίας της CMDh: | Συνάντηση της CMDh τον Ιούνιο 2015 |
| Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές: | 8 Αυγούστου 2015 |
| Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (κατάθεση τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας): | 7 Οκτωβρίου 2015 |

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung des CMDh für die
Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Bewertungsberichtes des PRAC zu den regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (PSURs) für Corticorelin ergeben sich folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen:

Der Zulassungsinhaber fügte "Hypophysenblutung" der Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken als wichtiges identifiziertes Risiko hinzu, obwohl es in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) nicht aufgeführt ist.

Der PRAC stimmte zu, dass "Hypophysenblutung" als Klasseneffekt der Hypophysen-Diagnostika angesehen werden kann und eine sorgfältige Untersuchung der Patienten auf Hypophysentumore vor der Anwendung von CRH-Diagnostika sein Auftreten einschränken kann. Basierend auf dieser Einschätzung und beziehungsweise auf Fälle, die nach Markteinführung berichtet wurden, ist der PRAC zu dem Ergebnis gekommen, dass der derzeitige Wortlaut des Abschnittes 4.4 nicht ausreichend ist, da kein zusätzlicher Warnhinweis bezüglich "Hypophysenblutung (Apoplexie)" enthalten ist. Diese Nebenwirkung muss auch in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage entsprechend aufgeführt sein.

Angesichts der verfügbaren Daten zu "Hypophysenblutungen" ist der PRAC deshalb zu dem Ergebnis gekommen, dass Änderungen der Produktinformationstexte von Corticorelin enthaltenden Arzneimitteln gerechtfertigt waren.

Der CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Begründung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Basierend auf den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Corticorelin erachtet der CMDh das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die den Wirkstoff Corticorelin erhalten, als positiv vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationstexte.

Der CMDh vertritt den Standpunkt, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Produkte, die Bestandteil dieser einmaligen Beurteilung regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsberichte (single PSUR assessment) sind, geändert werden sollten. Sofern derzeit weitere Arzneimittel, die den Wirkstoff Corticorelin enthalten, in der EU zugelassen sind oder Gegenstand zukünftiger Zulassungsverfahren in der EU sein werden, empfiehlt der CMDh deren Genehmigungen für das Inverkehrbringen ebenfalls entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformationstexte national zugelassener Arzneimittel

Zu ergänzende Änderungen in den entsprechenden Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4:

Patienten mit einem Hypophysentumor müssen bei der Durchführung eines Hypophysenstimulationstests mit Corticorelin auf Anzeichen und Symptome eines Hypophysenapoplexes überwacht werden. Das gilt vor allem im Falle einer gleichzeitigen Anwendung anderer diagnostischer Tests der Hypophysenfunktion.

Beim Hypophysenapoplex (Hämorrhagie) handelt es sich um einen medizinischen Notfall, der bei 2 % bis 12 % der Patienten mit Hypophysenadenomen aller Arten auftreten kann. Er kann durch einen akuten Anstieg des intrakraniellen Drucks, arterielle Hypertonie, angiographische Untersuchungen und größere Operationen, sowie nach dynamischen Funktionstests (Corticotropin-Releasing-Hormon [CRH], Insulintoleranztest, Thyreotropin-Releasing-Hormon [TRH], oder Growth-Hormone-Releasing-Hormone [GHRH]), ausgelöst werden. Hypophysenapoplexe können in jedem Alter auftreten, sind aber am häufigsten zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr, wobei überwiegend Männer betroffen sind.

Abschnitt 4.8:

| MedDRA Systemorganklasse | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Selten | Sehr selten | Nicht bekannt Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|--|-------------|---|----------------------------|--------|-----------------------------------|---|
| Erkrankungen des Immunsystems | | | <u>Überempfindlichkeit</u> | | <u>anaphylaktische Reaktionen</u> | |
| Erkrankungen des Nervensystems | | <u>vorübergehende Störungen von Geruchs- und Geschmacksempfindungen</u> | | | | <u>Hypophysenblutung (Apoplexie)*</u> |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | <u>vorübergehendes Wärmegefühl</u> | | | | |

* bei Patienten mit Hypophysentumor.

Zu ergänzende Änderungen in den entsprechenden Abschnitten der Packungsbeilage

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen während oder nach der Durchführung eines Hypophysenstimulationstests mit Corticorelin Symptome wie plötzliche Kopfschmerzen, Einschränkungen beim Sehen (Gesichtsfeldausfall) oder Doppelsehen auftreten.

Die Ursache dieser Symptome können akute Einblutungen in die Hirnanhangdrüse (Hypophysenapoplex) sein. Hierbei handelt es sich um einen medizinischen Notfall, der eine sofortige Diagnose und Behandlung erfordert.

Anhang III

Zeitplan für die Implementierung dieses Standpunktes

Zeitplan für die Implementierung der Zustimmung

| | |
|---|------------------------|
| Übernahme der CMDh-Zustimmung: | Juni 2015 CMDh-Sitzung |
| Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Zustimmung an die nationalen zuständigen Behörden: | 8. August 2015 |
| Implementierung der Zustimmung durch die Mitgliedstaaten (Versand der Variation durch den Zulassungsinhaber): | 7. Oktober 2015 |

Bilag I

**CMDh videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af
betingelserne for markedsføringstilladelse**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for corticorelin er man nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Indehaveren af markedsføringstilladelsen inkluderede "hypofyseblødning" som en vigtig identificeret risiko i oversigten over sikkerhedsproblematikken, selvom den ikke er nævnt i det gældende produktresumé.

PRAC var enig i, at "hypofyseblødning" kan anses for at være en klassevirkning af hypofysediagnostik, og en grundig screening af patienterne for hypofysetumorer før CRH-diagnostik kan begrænse forekomsten. Baseret på denne overvejelse og set i lyset af tilfælde rapporteret efter markedsføring konkluderede PRAC, at den aktuelle tekst i pkt. 4.4 i produktresuméet ikke anses for at være tilstrækkelig, da der ikke er inkluderet en yderligere advarsel angående "hypofyseblødning (apopleksi)", og at denne uønskede hændelse i henhold hertil bør afspejles i pkt. 4.8 i produktresuméet og indlægssedlen.

Derfor, baseret på tilgængelige data for hypofyseblødning, anså PRAC ændringerne til produktinformationen for lægemidler indeholdende corticorelin som berettigede.

CMDh er enig i de videnskabelige konklusioner, som PRAC er nået til.

Begrundelser for at anbefale ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for corticorelin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for de lægemidler, der indeholder det aktive stof corticorelin, er gunstigt under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået til den vedtagelse, at markedsføringstilladelserne for præparaterne bør ændres som følge af denne enkelte PSUR-vurdering. I det omfang, at yderligere lægemidler indeholdende corticorelin aktuelt er godkendt i EU eller vil gennemgå godkendelsesprocesser i EU i fremtiden, anbefaler CMDh, at sådanne markedsføringstilladelser varieres i henhold hertil.

Bilag II

Ændringer til produktinformationen for nationalt godkendte lægemidler

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresuméet

Pkt. 4.4:

Patienter med en kendt hypofysetumor skal observeres for tegn og symptomer på hypofyseapopleksi, når der udføres hypofysestimuleringstests med corticorelin, især i tilfælde af anvendelse sammen med andre tests til hypofysediagnostik.

Hypofyseapopleksi (blødning) er en medicinsk nødsituation, som kan forekomme hos 2% til 12% af patienter med alle typer hypofyseadenom. Det kan udløses af en akut forhøjelse af intrakranielt tryk, arteriel hypertension, angiografiske indgreb og større operationer, og det kan også forekomme efter dynamiske tests (corticotropin releasing hormone [CRH], insulintoleranstest, thyrotropin releasing hormone [TRH] eller growth hormone releasing hormone [GHRH]). Hypofyseapopleksi kan forekomme i alle aldre, men det er hyppigst i det 5. eller 6. årti og viser en let overvægt af mænd.

Pkt. 4.8:

| MedDRA Systemorgan klasse (SOC) | Meget almindelig | Almindelig | Ikke almindelig | Sjældnen | Meget sjældnen | Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) |
|---|------------------|---|----------------------|----------|---------------------------------|---|
| Immunsystemet | | | <u>Overfølsomhed</u> | | <u>Anafylaktiske reaktioner</u> | |
| Nervesystemet | | <u>Forbigående forstyrrelse af lugte- og smagsansen</u> | | | | <u>Hypofyseapopleksi*</u> |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | | <u>Forbigående varmfølelse</u> | | | | |

* hos patienter med en kendt hypofysetumor

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i indlægssedlen

Hvis du oplever symptomer som pludselig hovedpine, synsfeltdefekt eller dobbeltsyn, når hypofysestimuleringstesten med corticorelin udføres eller derefter, skal du straks informere lægen.

Disse symptomer kan forårsages af hypofyseapopleksi (blødning), hvilket er en medicinsk nødsituation, der kræver hurtig diagnose og behandling.

Bilag III

Tidsskema for implementering af denne vurdering

Tidsskema for implementering af denne aftale

| | |
|---|---------------------|
| Vedtagelse af CMDh-aftalen: | Juni 2015 CMDh-møde |
| Fremsendelse af oversættelser af bilagene til aftalen til de nationale kompetente myndigheder: | 8. august 2015 |
| Medlemslandenes implementering af aftalen (indsendelse af ændringen af indehaveren af markedsføringstilladelsen): | 7. oktober 2015 |

Příloha I

**Vědecké závěry Koordinační skupiny pro vzájemné uznávání
a decentralizované postupy pro humánní léčivé přípravky (CMDh)
a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci**

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) kortikorelinu byly učiněny tyto vědecké závěry:

Držitel rozhodnutí o registraci zahrnul do shrnutí bezpečnostních obav jako významné identifikované riziko „krvácení do hypofýzy“, přestože se o něm nezmiňuje v současném souhrnu údajů o přípravku.

Výbor PRAC souhlasí, že „krvácení do hypofýzy“ lze považovat za „class effect“ při diagnostice funkce hypofýzy a že vhodný skríníng pacientů na přítomnost nádorů hypofýzy před použitím diagnostiky hormonu uvolňujícího kortikotropin (CRH) může omezit výskyt takového krvácení. Na základě této úvahy a ve světle případů hlášených po uvedení na trh výbor PRAC soudí, že nynější formulace v bodě 4.4 souhrnu údajů o přípravku není dostatečná, protože neobsahuje další varování týkající se „krvácení do hypofýzy (apoplexie)“, a že se má tento nežádoucí účinek objevit v bodě 4.8 souhrnu údajů o přípravku a v souladu s tím v příbalové informaci.

Vzhledem k dostupným údajům týkajícím se krvácení do hypofýzy proto výbor PRAC soudí, že změny v údajích o přípravku léčivých přípravků obsahujících kortikorelin jsou oprávněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry učiněnými výborem PRAC.

Zdůvodnění doporučující změnu podmínek rozhodnutí o registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se kortikorelinu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivou látku kortikorelin je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navržené změny.

Skupina CMDh zastává stanovisko, že registrace přípravků spadajících do oblasti působnosti této jedné PSUR je třeba změnit. Vzhledem k tomu, že v Evropské unii jsou v současnosti registrovány další léčivé přípravky obsahující kortikorelin nebo jsou takovéto přípravky předmětem budoucích registračních řízení v Evropské unii, doporučuje skupina CMDh, aby byly tyto registrace odpovídajícím způsobem změněny.

Příloha II

Dodatky k údajům o přípravku léčivých přípravků registrovaných na národní úrovni

Dodatky k začlenění do relevantních bodů souhrnu údajů o přípravku

Bod 4.4:

Pacienty, u nichž je známo, že mají nádor hypofýzy, je při provádění stimulačního testu hypofyzární funkce s kortikorelinem nutné sledovat kvůli výskytu známek a příznaků pituitární apoplexie, zvláště v případě souběžného použití dalších diagnostických testů hypofyzární funkce.

Pituitární apoplexie (krvácení) je stav vyžadující okamžitou lékařskou péči, který se může objevit u 2 % až 12 % pacientů se všemi typy adenomu hypofýzy. Spouštěčem mohou být akutní zvýšení intrakraniálního tlaku, arteriální hypertenze, angiografické procedury a rozsáhlé chirurgické zákroky. Může se také objevit po dynamickém testu (kortikotropin uvolňující hormon [CRH], inzulinový toleranční test, tyreotropin uvolňující hormon [TRH] nebo růstový hormon uvolňující hormon [GHRH]). Pituitární apoplexie se může objevit v kterémkoli věku, ale nejčastější je od 40 do 60 let, a vykazuje mírnou převahu u mužů.

Bod 4.8:

| Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA | Velmi časté | Časté | Méně časté | Vzácné | Velmi vzácné | Není známo (z dostupných údajů nelze určit) |
|--|-------------|---|--------------------------------|--------|------------------------------------|---|
| Poruchy imunitního systému | | | <u>Hypersenzitivita</u> | | <u>Anafylaktické reakce</u> | |
| Poruchy nervového systému | | <u>Přechodná porucha čichu a chuti</u> | | | | <u>Pituitární apoplexie*</u> |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | | <u>Přechodný pocit tepla</u> | | | | |

***pacienti, u kterých je známo, že mají nádor hypofýzy**

Dodatky k začlenění do relevantních bodů příbalové informace

V případě, že se u Vás v průběhu stimulačního testu hypofyzární funkce s kortikorelinem nebo po jeho ukončení objeví příznaky, jako jsou náhlá bolest hlavy, poruchy zrakového pole nebo dvojité vidění, informujte okamžitě svého lékaře.

Tyto příznaky mohou být způsobené pituitární apoplexií (krvácením do hypofýzy), což je stav vyžadující okamžitou lékařskou péči, rychlou diagnózu a léčbu.

Příloha III

Harmonogram realizace tohoto stanoviska

Harmonogram plnění dohody

| | |
|---|-------------------------------------|
| Přijetí dohody skupiny CMDh: | zasedání skupiny CMDh v červnu 2015 |
| Předání přeložených příloh této dohody národním kompetentním orgánům: | 8. srpna 2015 |
| Plnění dohody členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci): | 7. října 2015 |

Bilaga I

**CMDh:s vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för
godkännandena för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om de periodiska säkerhetsrapporterna för kortikorelin är de vetenskapliga slutsatserna följande:

Innehavarna av godkännande för försäljning har inkluderat "hypofysblödning" som en viktig identifierad risk i sammanfattningen av säkerhetsproblem även om det inte nämns i nuvarande produktresumé.

PRAC enades om att "hypofysblödning" kan anses som en klassificerad effekt av hypofysdiagnostik och en grundlig screening av patienterna för hypofystumörer innan användning av diagnostik av kortikotropinfrisättande hormon (CRH) kan begränsa förekomsten. Utifrån detta och med hänsyn till rapporterade fall efter marknadsföring har PRAC beslutat att nuvarande formulering i avsnitt 4.4 i produktresumén inte anses tillräcklig eftersom ingen ytterligare varning avseende "hypofysblödning (apoplexi)" innefattas samt att denna biverkning ska återspeglas i avsnitt 4.8 i produktresumén och i bipacksedeln.

Mot bakgrund av de tillgängliga uppgifterna avseende hypofysblödning ansåg därför PRAC att ändringar i produktinformationen till läkemedel innehållande kortikorelin var berättigade.

CMDh instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att rekommendera att villkoren för godkännandena för försäljning ändras

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för kortikorelin anser CMDh att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller den aktiva substansen kortikorelin är fördelaktigt under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMDh kommer fram till att godkännandena för försäljning av produkter inom ramen för den periodiska säkerhetsrapporten bör ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller kortikorelin godkänns i EU eller är föremål för framtida godkännandeprocédurer i EU rekommenderar CMDh att sådana godkännanden för försäljning ändras i enlighet därmed.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen för nationellt godkända läkemedel

Ändringar som ska inkluderas i relevanta avsnitt av produktresuméer

Avsnitt 4.4:

Patienter med känd hypofystumör måste observeras avseende tecken och symtom på hypofysapoplexi vid stimuleringsstest av hypofysen med kortikorelin, i synnerhet vid samtidig användning av annan diagnostik av hypofysen.

Hypofysapoplexi (blödning) är ett akut medicinskt tillstånd som kan förekomma hos mellan 2 % och 12 % av patienter med alla typer av hypofysadenom. Det kan utlösas av en akut ökning av intrakraniellt tryck, arteriell hypertoni, angiografiska undersökningar och större kirurgiska åtgärder samt även förekomma efter dynamiska tester (kortikotropinfrisättande hormon [CRH]), insulintoleranstest, tyrotropinfrisättande hormon [TRH] eller tillväxthormonfrisättande hormon [GHRH]). Hypofysapoplexi kan förekomma i alla åldrar men är vanligast i åldern 40–60 år och visar sig överväga något hos män.

Avsnitt 4.8:

| MedDRA-klassificering av organsystem | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Mycket sällsynta | Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) |
|--|----------------|---|------------------------------|-----------|--------------------------------------|--|
| Immunsystemet | | | <u>Överkänslighet</u> | | <u>Anafylaktiska reaktion</u> | |
| Centrala och perifera nervsystemet | | <u>Övergående störningar av lukt- och smakförnimmelser</u> | | | | <u>Hypofysapoplexi*</u> |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringstillfället | | <u>Övergående förnimmelser av värme</u> | | | | |

*** hos patienter med känd hypofystumör**

Ändringar som ska inkluderas i relevanta avsnitt av bipacksedeln

Uppsök omedelbart läkare om du upplever symtom såsom plötslig huvudvärk, synfältsdefekter eller dubbelseende under eller efter stimuleringsstest av hypofysen med kortikorelin.

Dessa symtom kan orsakas av hypofysapoplexi (blödning) som är ett akut medicinskt tillstånd och kräver snabb diagnos och behandling.

Bilaga III

Tidtabell för genomförande av detta yttrande

Tidtabell för genomförande av denna överenskommelse

| | |
|--|----------------------|
| Anpassning av CMDh:s överenskommelse: | Juni 2015, CMDh-möte |
| Överföring till nationella behöriga myndigheter av översättningar av bilagor till överenskommelsen: | 8 augusti 2015 |
| Genomförande av överenskommelsen mellan medlemsstaterna (inlämnande av ändringar av innehavaren av godkännande för försäljning): | 7 oktober 2015 |

Priloga I

**Znanstveni zaključki skupine CMDh in podlaga za spremembo pogojev
dovoljenj za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za kortikorelin so znanstveni zaključki naslednji:

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je vključil "hipofizno krvavitev" kot pomembno prepoznano tveganje v povzetek varnostnih vprašanj, čeprav ta v trenutnem SPC ni omenjena.

PRAC se je strinjal, da lahko "hipofizno krvavitev" obravnavamo kot skupinski učinek hipofizne diagnostike in da pravilno presejanje bolnikov glede hipofiznih tumorjev pred CRH diagnostiko lahko zmanjša njeno pojavljanje. Na podlagi tega premisleka in spričo primerov, o katerih so poročali po prihodu zdravila na trg, je odbor PRAC sklenil, da sedanje besedilo v poglavju 4.4 SPC ne zadošča, ker ni vključeno dodatno opozorilo glede "hipofizne krvavitve (apopleksije)", in da se mora ta neželeni učinek zrcaliti v poglavju 4.8 SPC in v ustreznem poglavju PL.

Zato je PRAC spričo podatkov o hipofizni krvavitvi, ki so na voljo, menil, da so spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo kortikorelin, upravičene.

CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za priporočilo spremembe pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za kortikorelin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo kortikorelin, ugodno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu za ta zdravila.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj za promet z zdravilom za zdravila, zajeta v to enotno oceno PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU druga zdravila, ki vsebujejo kortikorelin, ali če bodo takšna zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilih, ki so pridobila dovoljenje za promet po nacionalnih postopkih

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.4:

Pri izvajanju testa stimulacije hipofize s kortikorelinom je treba bolnike, za katere je znano, da imajo hipofizni tumor, opazovati glede znakov in simptomov hipofizne apopleksije, posebno v primeru sočasne uporabe drugih hipofiznih diagnostičnih testov.

Hipofizna apopleksija (krvavitev) je medicinski nujen primer, ki se lahko pojavi pri 2 % do 12 % bolnikov z vsemi vrstami hipofiznih adenomov. Lahko jo sproži akutno zvišanje intrakranialnega tlaka, arterijska hipertenzija, angiografski postopki ali večji kirurški posegi, lahko nastane tudi po dinamičnem testiranju (kortikotropin sproščajoči hormon [CRH], insulinski tolerančni test, tiotropin sproščajoči hormon [TRH] ali rastni hormon sproščajoči hormon [GHRH]). Hipofizna apopleksija se lahko pojavi v kateri koli starosti, najpogostnejša pa je v petem ali šestem desetletju življenja in je malce pogostnejša pri moških.

Poglavje 4.8:

| Organski sistem po MedDRA | Zelo pogosti | Pogosti | Občasni | Redki | Zelo redki | Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) |
|---|--------------|---|-------------------------------|-------|--------------------------------------|--|
| Bolezni imunskega sistema | | | <u>preobčutljivost</u> | | <u>anafilaktične reakcije</u> | |
| Bolezni živčevja | | <u>prehodna motnja čuta za voh</u> | | | | <u>hipofizna apopleksija</u> * — |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | | <u>prehoden občutek toplote</u> | | | | |

***pri bolnikih z znanim hipofiznim tumorjem**

Dopolnila, ki morajo biti vključena v ustrezna poglavja navodila za uporabo

Če opazite simptome, kot so nenaden glavobol, izpad vidnega polja ali dvojni vid med testom ali po testu stimulacije hipofize s kortikorelinom, o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Te simptome lahko povzroči hipofizna apopleksija (krvavitev), ki je medicinski nujen primer, pri katerem sta potrebna hitra diagnoza in zdravljenje.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev soglasja

| | |
|---|---------------------------|
| Sprejetje odločitve CMDh: | sestaneq CMDh junija 2015 |
| Predložitev prevodov prilog odločitve pristojnim nacionalnim organom: | 8. avgust 2015 |
| Uveljavitev odločitve s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom): | 7. oktober 2015 |

Príloha I

Vedecké závery CMDh a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre kortikorelín, sú vedecké závery nasledovné:

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zahrnul „krvácanie hypofýzy“ ako významné identifikované riziko v súhrne obáv súvisiacich s bezpečnosťou lieku, aj keď to nie je uvedené v súčasnom SmPC.

PRAC sa zhodol, že „krvácanie hypofýzy“ možno považovať za skupinový účinok diagnostiky hypofýzy a že dôkladný skrining pacientov na nádory hypofýzy pred použitím CRH diagnostiky môže obmedziť tento výskyt. Na základe tejto úvahy a vo svetle prípadov hlásených po uvedení na trh, PRAC dospel k záveru, že súčasné znenie v časti 4.4 SmPC nie je považované za dostačujúce, pretože ďalšie varovanie ohľadom „hypofyzárneho krvácania (apoplexia)“ už nie je zahrnuté, a že táto nežiaduca udalosť má byť zohľadnená v časti 4.8 SmPC a zodpovedajúcim spôsobom v písomnej informácii pre používateľa.

Preto s ohľadom na dostupné údaje týkajúce sa hypofyzárneho krvácania PRAC uznal, že zmeny v informáciách liekov obsahujúcich kortikorelín boli odôvodnené.

CMDh súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody, na základe ktorých sa odporúča zmena podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre kortikorelín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich liečivo kortikorelín je priaznivý za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutia o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce kortikorelín, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrované lieky

Zmeny ktoré majú byť zahrnuté do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku

Časť 4.4:

Pacienti, o ktorých sa vie, že majú nádor hypofýzy, musia byť sledovaní kvôli prejavom a príznakom hypofyzárnej mŕtvice pri vykonávaní stimulačného testu hypofýzy kortikorelínom a to najmä v prípade súčasného použitia iných diagnostických hypofyzárnych testov.

Hypofyzárna mŕtvica (krvácanie) je núdzová situácia vyžadujúca ošetrovanie lekárom, ktorá sa môže objaviť u 2% až 12% pacientov so všetkými typmi adenómu hypofýzy. Toto môže byť vyvolané akútnym zvýšením intrakraniálneho tlaku, arteriálnou hypertenziou, angiografickými procedúrami a veľkým chirurgickým výkonom, a tiež môže nastať po dynamickom teste (kortikotropín uvoľňujúcim hormónom [CRH], inzulínovým tolerančným testom, tyreotropín uvoľňujúcim hormónom [TRH] alebo hormónom uvoľňujúcim rastový hormón [GHRH]). Hypofyzárna mŕtvica môže nastať v akomkoľvek veku, ale najčastejšia je v piatej alebo šiestej dekáde a vykazuje u mužov miernu prevahu.

Časť 4.8:

| Trieda orgánových systémov podľa MedDRA | Veľmi časté | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé | Neznáme (z dostupných údajov) |
|--|-------------|--|--------------------------------|-----------|-------------------------------------|------------------------------------|
| Poruchy imunitného systému | | | <u>Hypersenzitivita</u> | | <u>Anafylaktická reakcia</u> | |
| Poruchy nervového systému | | <u>Dočasná porucha vo vnímaní čuchu a chuti</u> | | | | <u>Hypofyzárna mŕtvica*</u> |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | | <u>Dočasný pocit tepla</u> | | | | |

***u pacientov, o ktorých sa vie, že majú hypofyzárny nádor**

Zmeny ktoré majú byť zahrnuté do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa

V prípade, že pocítite príznaky ako je náhla bolesť hlavy, poruchy zrakového poľa alebo dvojité videnie počas alebo po vykonaní hypofyzárneho stimulačného testu s kortikorelínom, okamžite informujte svojho lekára.

Tieto príznaky môžu byť spôsobené hypofyzárnou mŕtvicou (krvácaním), čo je núdzová situácia vyžadujúca ošetrovanie lekárom a vyžaduje rýchlu diagnózu a liečbu.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonávanie dohody

| | |
|--|-----------------------------|
| Prijatie dohody CMDh: | Zasadnutie CMDh v júni 2015 |
| Zaslanie prekladov príloh k dohode k príslušným vnútroštátnym orgánom: | 8. augusta 2015 |
| Vykonanie dohody dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii): | 7. októbra 2015 |

Anexa I

**Concluzii științifice ale CMDh și motive pentru modificarea condițiilor
autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS-urile pentru corticorelin, concluziile științifice sunt următoarele:

DAPP a inclus „hemoragia pituitară” ca risc important identificat în rezumatul motivelor de îngrijorare cu privire la siguranță, deși acest aspect nu este menționat în RCP-ul actual.

PRAC a fost de acord că „hemoragia pituitară” poate fi considerată o reacție asociată cu clasa de medicamente diagnostice pituitare și că un screening adecvat al pacienților pentru depistarea tumorilor pituitare înainte de utilizarea diagnosticului cu CRH poate limita incidența acesteia. Pe baza acestui considerent și luând în considerare cazurile raportate după punerea pe piață, PRAC a concluzionat că textul actual de la pct. 4.4 al RCP nu este considerat suficient, întrucât nu este inclusă nicio avertizare suplimentară referitoare la „hemoragia pituitară (apoplexie)”, și că acest eveniment advers trebuie să fie reflectat în mod corespunzător la pct. 4.8 al RCP-ului și în prospect.

Prin urmare, având în vedere datele disponibile cu privire la hemoragia pituitară, PRAC a considerat că sunt justificate modificări ale informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele care conțin corticorelin.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive care recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru corticorelin, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin substanța activă corticorelin este favorabil, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

CMDh consideră că trebuie modificate autorizațiile de punere pe piață pentru produsele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS-urilor. În măsura în care alte medicamente care conțin corticorelin sunt autorizate în prezent în UE sau fac obiectul unor proceduri de autorizare viitoare în UE, CMDh recomandă modificarea în consecință a respectivelor autorizații de punere pe piață.

Anexa II

**Modificări ale informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele
autorizate prin procedură națională**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului

Pct. 4.4:

Pacienții diagnosticați cu tumoare pituitară trebuie ținuți sub observație pentru a depista semnele și simptomele de apoplexie pituitară la efectuarea testului de stimulare a glandei pituitare cu corticorelin, în special în cazul utilizării simultane a altor teste diagnostice pentru tumori pituitare.

Apoplexia (hemoragia) pituitară este o urgență medicală ce poate apărea la 2% până la 12% dintre pacienții cu toate tipurile de adenom pituitar. Aceasta poate fi declanșată de o creștere acută a presiunii intracraniene, hipertensiune arterială, proceduri angiografice și intervenție chirurgicală majoră, putând de asemenea apărea după testarea dinamică (cu hormonul eliberator de corticotropină [CRH], testul de toleranță la insulină, hormonul eliberator de tiotropină [TRH] sau hormonul eliberator al hormonului de creștere [GHRH]). Apoplexia pituitară poate apărea la toate vârstele, dar are cea mai mare frecvență în al cincilea sau al șaselea deceniu de viață și prezintă o ușoară preponderență la bărbați.

Pct. 4.8:

| Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Foarte rare | Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile) |
|---|------------------|--|----------------------------------|------|------------------------------------|---|
| Tulburări ale sistemului imunitar | | | <u>Hipersensibilitate</u> | | <u>Reacții anafilactice</u> | |
| Tulburări ale sistemului nervos | | <u>Tulburare tranzitorie a senzațiilor olfactive și gustative</u> | | | | <u>Apoplexie pituitară *</u> |
| Tulburări generale și la nivelul locului de | | <u>Senzație tranzitorie de căldură</u> | | | | |

*** la pacienții cu tumoare pituitară cunoscută**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Prospect

În cazul în care prezentați simptome precum durere de cap subită, defecte ale câmpului vizual sau vedere dublă în timpul sau după efectuarea testului de stimulare a glandei pituitare cu corticorelin, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Aceste simptome ar putea fi cauzate de apoplexia (hemoragia) pituitară, care este o urgență medicală și necesită diagnostic și tratament rapid.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

| | |
|---|-------------------------------|
| Adoptarea acordului CMDh: | Reuniunea CMDh din iunie 2015 |
| Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente: | 8 august 2015 |
| Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea modificării de către deținătorul autorizației de punere pe piață): | 7 octombrie 2015 |

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos do CMDh para a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os RPS para a corticorelina, as conclusões científicas são as seguintes:

O titular da AIM incluiu “hemorragia hipofisária” como um importante risco identificado no resumo das preocupações de segurança, embora isto não esteja mencionado no RCM atual.

O PRAC concorda que “hemorragia hipofisária” pode ser considerado um efeito de classe do diagnóstico da hipófise e que um rastreio adequado dos doentes para despiste de tumores da hipófise antes da utilização de CRH para diagnóstico pode limitar a sua ocorrência. Com base nesta consideração e à luz de casos notificados após a comercialização, o PRAC concluiu que o texto atualmente utilizado na secção 4.4 do RCM não é considerado suficiente, dado não estar incluída qualquer advertência adicional referente a “hemorragia (apoplexia) hipofisária” e, como tal, este acontecimento adverso deve estar, em conformidade, refletido na secção 4.8 do RCM e no folheto informativo.

Por conseguinte, tendo em conta os dados existentes sobre hemorragia hipofisária, o PRAC considerou que as alterações propostas à informação do medicamento de medicamentos contendo corticorelina são justificadas.

O CMDh concorda com as conclusões científicas efetuadas pelo PRAC.

Fundamentos da recomendação da alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à corticorelina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco dos medicamentos contendo a substância ativa corticorelina é favorável na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh assume a posição de que as autorizações de introdução no mercado de medicamentos no âmbito desta única avaliação do RPS devem ser alteradas. O CMDh recomenda que as referidas autorizações de introdução no mercado sejam alteradas em conformidade, na medida em que outros medicamentos contendo corticorelina encontram-se atualmente comercializados na UE ou estão sujeitos a procedimentos de autorização futuros na UE.

Anexo II

Alterações à informação do medicamento dos medicamentos autorizados a nível nacional

Alterações a serem incluídas nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.4:

Os doentes diagnosticados com um tumor da hipófise têm de ser observados para verificar se existem sinais e sintomas de apoplexia hipofisária ao efetuarem-se testes de estimulação da hipófise com corticorelina, especialmente no caso de utilização simultânea de outros testes de diagnóstico da hipófise.

A apoplexia (hemorragia) hipofisária é uma emergência médica que pode ocorrer em 2% a 12% dos doentes com todos os tipos de adenomas da hipófise. Pode ser desencadeada por um aumento agudo da pressão intracraniana, hipertensão arterial, procedimentos angiográficos e cirurgia importante e pode ocorrer também após a realização de testes dinâmicos (hormona libertadora da corticotropina [CRH], teste de tolerância à insulina, hormona libertadora da tireotropina [TRH] ou hormona libertadora da hormona do crescimento [GHRH]). A apoplexia hipofisária pode ocorrer em todas as idades, mas é mais frequente na quinta ou sexta década e apresenta uma ligeira preponderância para o género masculino.

Secção 4.8:

| Classes de sistemas de órgãos do MedDRA (CSO) | Muito frequentes | Frequentes | Pouco frequentes | Raros | Muito raros | Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis) |
|--|------------------|--|-----------------------------------|-------|------------------------------------|--|
| Doenças do sistema imunitário | | | <u>Hipersensibilização</u> | | <u>Reações anafiláticas</u> | |
| Doenças do sistema nervoso | | <u>Distúrbio transitório da sensação do cheiro e do paladar</u> | | | | <u>Apoplexia hipofisária*</u> |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | | <u>Sensação transitória de calor</u> | | | | |

***em doentes diagnosticados com um tumor da hipófise**

Alterações a serem incluídas nas secções relevantes do Folheto Informativo

No caso de ter sintomas como dor de cabeça súbita, deficiência do campo visual ou visão dupla durante ou depois de efetuar testes de estimulação da hipófise com corticorelina, deve informar o seu médico imediatamente.

Estes sintomas podem ser causados por apoplexia (hemorragia) hipofisária que é uma emergência médica e requer um diagnóstico e tratamento rápidos.

Anexo III

Calendarização para a implementação desta posição

Calendarização para a implementação do acordo

| | |
|--|----------------------------------|
| Adoção do acordo do CMDh: | Reunião do CMDh de junho de 2015 |
| Transmissão das traduções dos anexos do acordo às Autoridades Nacionais Competentes: | 8 de agosto de 2015 |
| Implementação do acordo pelos Estados Membros (submissão da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado): | 7 de outubro de 2015 |

Aneks I

Wnioski naukowe grupy CMDh i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących kortykoreliny grupa CMDh doszła do następujących wniosków naukowych:

Podmiot odpowiedzialny włączył informację o istotnym, znanym ryzyku „krwotoku w obrębie przysadki” do podsumowania dotyczącego bezpieczeństwa, chociaż nie zostało to uwzględnione w aktualnej ChPL.

PRAC zgodził się, że „krwotok w obrębie przysadki” może zostać uznany za efekt klasy związany z testami czynnościowymi przysadki i że prawidłowe badanie przesiewowe pacjentów w kierunku guzów przysadki wykonane przed badaniem hormonu uwalniającego kortykotropinę może ograniczyć jego występowanie. W oparciu o te rozważania i mając na uwadze przypadki zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu PRAC stwierdził, że brzmienie punktu 4.4 ChPL nie może zostać uznane za wystarczające, ponieważ nie zawiera dalszych ostrzeżeń dotyczących „krwotoku w obrębie przysadki (udaru)” i że to zdarzenie niepożądane powinno zostać opisane w punkcie 4.8 ChPL i w odpowiednim miejscu w ulotce dla pacjenta.

W związku z tym, uwzględniając dostępne dane dotyczące krwotoku przysadki, PRAC uznał za konieczne wprowadzenie zmian do informacji o produktach leczniczych zawierających kortykorelinę.

Grupa CMDh zgadza się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy zalecenia zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących kortykoreliny grupa CMDh uznała, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających kortykorelinę jest korzystny i należy wprowadzić proponowane zmiany w drukach informacyjnych.

Grupa CMDh doszła do wniosku, że konieczna jest zmiana pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów objętych oceną PSUR. Biorąc pod uwagę, że kolejne produkty zawierające kortykorelinę są obecnie dopuszczone do obrotu na terenie UE lub w przyszłości będą przedmiotem procedury o dopuszczenie do obrotu w UE, grupa CMDh zaleca, aby w takich przypadkach odpowiednio zmienić treść dopuszczenia do obrotu.

Aneks II

Zmiany informacji o produkcie dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze krajowej

Zmiany, które należy wprowadzić we właściwych miejscach Charakterystyki Produktu Leczniczego

Punkt 4.4:

Pacjenci, u których rozpoznano guza przysadki powinni być obserwowani w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych udaru przysadki podczas przeprowadzania badania stymulacji przysadki kortykoreliną, w szczególności jeżeli wykonywane są równocześnie inne badania diagnostyczne przysadki.

Udar przysadki (krwotoczny) jest nagłym stanem klinicznym, który może wystąpić u 2% do 12% pacjentów ze wszystkimi rodzajami gruczolaka przysadki. Może być on wywołany nagłym wzrostem ciśnienia śródczaszkowego, nadciśnieniem tętniczym, angiografią oraz dużymi zabiegami chirurgicznymi. Może również wystąpić podczas dynamicznych prób czynnościowych (hormon uwalniający kortykotropinę [CRH], badanie tolerancji na insulinę, tyreoliberyna [TRH] lub somatoliberyna [GHRH]). Udar przysadki może wystąpić niezależnie od wieku, jednak najczęściej występuje w piątej lub szóstej dekadzie i nieco częściej u mężczyzn.

Punkt 4.8:

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo często | Często | Niezbędnie często | Rzadko | Bardzo rzadko | Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie |
|---|---------------|---|-----------------------------|--------|--------------------------------------|---|
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | <u>Nadwrażliwość</u> | | <u>Reakcje anafilaktyczne</u> | |
| Zaburzenia układu nerwowego | | <u>Przemijające zaburzenia węchu i smaku</u> | | | | <u>Udar przysadki*</u> |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | <u>Przemijające zaburzenia odczuwania</u> | | | | |

***u pacjentów z rozpoznaniem guzem przysadki**

Zmiany, które powinny zostać wprowadzone w odpowiednich punktach Ulotki dla pacjenta

W przypadku wystąpienia u pacjenta objawów takich jak nagły ból głowy, zaburzenia pola widzenia lub podwójne widzenie w czasie lub po zakończeniu badania stymulacji przysadki kortykoreliną, należy natychmiast powiadomić o tym lekarza.

Objawy te mogą być wywołane przez udar przysadki (krwotoczny), co jest nagłym stanem klinicznym i wymaga szybkiej diagnozy i leczenia.

Aneks III

Harmonogram implementacji niniejszego stanowiska

Harmonogram implementacji ustaleń

| | |
|--|--------------------------------------|
| Przyjęcie ustaleń grupy CMDh: | Czerwiec 2015 - spotkanie grupy CMDh |
| Przekazanie odpowiednim władzom krajowym tłumaczeń aneksów do ustaleń: | 8 sierpnia 2015 |
| Wprowadzenie ustaleń przez kraje członkowskie (przedłożenie zmian przez Podmiot Odpowiedzialny): | 7 października 2015 |

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies van de CMDh en redenen voor wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het PRAC over de PSUR's voor corticoreline zijn de wetenschappelijke conclusies als volgt:

De vergunninghouder nam 'hypofysebloeding' op als een belangrijk vastgesteld risico in de samenvatting van veiligheidsproblemen, hoewel dit niet wordt genoemd in de huidige SPC.

Het PRAC stemde ermee in dat 'hypofysebloeding' kan worden beschouwd als een klasse-effect van hypofyseudagnostiek en dat een geschikte screening van de patiënten op hypofysetumoren voorafgaand aan CRH-diagnostiek het optreden ervan kan beperken. Op basis van de overweging en in het licht van gevallen gemeld na het in de handel brengen heeft het PRAC geconcludeerd dat de huidige bewoordingen in rubriek 4.4 van de SPC niet als voldoende worden beschouwd, omdat er geen verdere waarschuwing met betrekking tot 'hypofysebloeding (apoplexie)' is opgenomen en dat deze bijwerking dienovereenkomstig moet worden weergegeven in rubriek 4.8 van de SPC en de bijsluiter.

Daarom was het PRAC van mening dat, gelet op de beschikbare gegevens over 'hypofysebloeding', wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die corticoreline bevatten geboden waren.

De CMDh stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor corticoreline is de CMDh van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die de werkzame stof corticoreline bevatten gunstig is, onder voorbehoud van de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie.

De CMDh is van mening dat de vergunningen voor het in de handel brengen van producten in de context van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling moeten worden gewijzigd. In de mate waarin voor aanvullende geneesmiddelen die corticoreline bevatten momenteel een vergunning is verleend in de EU of die onderworpen zijn aan toekomstige vergunningsprocedures in de EU beveelt de CMDh aan om dergelijke vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen van de productinformatie van de geneesmiddelen met een nationale vergunning.

Wijzigingen op te nemen in de desbetreffende rubrieken van de Samenvatting van de Productkenmerken

Rubriek 4.4:

Patiënten van wie bekend is dat zij een hypofysetumor hebben moeten worden geobserveerd op tekenen en symptomen van hypofyse-apoplexie bij het uitvoeren van een hypofysestimulatietest met corticoreline, met name in het geval van gelijktijdig gebruik van andere diagnostische tests van de hypofyse.

Hypofyse-apoplexie (bloeding) is een medisch noodgeval dat kan optreden bij 2% tot 12% van de patiënten met alle typen hypofyse-adenoom. Het kan worden opgewekt door een acute stijging van de intracraniale druk, arteriële hypertensie, angiografische procedures en een ingrijpende operatie en kan ook optreden na dynamisch testen (corticotropin releasing hormone [CRH], insulinetolerantietest, thyrotropin releasing hormone [TRH] of growth hormone releasing hormone [GHRH]). Hypofyse-apoplexie kan op alle leeftijden optreden, maar komt het meest voor tussen de veertig en zestig jaar en iets vaker bij mannen

Rubriek 4.8:

| MedDRA Systeem/org aanpakklasse (SOC) | Ze er vaak | Vaak | Soms | Zelden | Ze er zelden | Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens) |
|--|------------------|---|-------------------------|--------|-----------------------|--|
| Immuunsysteem aandoeningen | | | <u>Overgevoeligheid</u> | | <u>Anafylactische</u> | |
| Zenuwstelselaandoeningen | | <u>Tijdelijke verstoring van de reuk- en de</u> | | | | <u>Hypofyse-apoplexie*</u> |
| Algemene aandoeningen en toedieningspl | | <u>Tijdelijke gewaarwording van warmte</u> | | | | |

***bij patiënten van wie bekend is dat ze een hypofysetumor hebben**

Wijzigingen op te nemen in de desbetreffende rubrieken van de bijsluit

Als u klachten heeft zoals plotselinge hoofdpijn, stoornis van het gezichtsveld of dubbel zicht tijdens of na het uitvoeren van de hypofysestimulatietest met corticoreline dient u dit onmiddellijk aan uw arts te laten weten.

Deze symptomen kunnen worden veroorzaakt door hypofyse-apoplexie (bloeding). Dit is een medisch noodgeval waarvoor snelle diagnose en behandeling vereist zijn.

Bijlage III

Planning voor de implementatie van dit standpunt

Planning voor de implementatie van de overeenkomst

| | |
|--|----------------------------|
| Aanname van de CMDh-overeenkomst: | CMDh-vergadering juni 2015 |
| Verzending naar de nationale bevoegde instanties van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst: | 8 augustus 2015 |
| Implementatie van de overeenkomst door de Lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen): | 7 oktober 2015 |

Anness I

Konklużjonijiet xjentifiċi tas-CMDh u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal corticorelin, il-konkluzjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

L-MAH inkluda "emorraġija pitwitarja" bħala riskju identifikat importanti fis-sommarju tat-tħassib dwar is-sigurtà, għalkemm dan mhuwiex imsemmi fl-SmPC kurrenti.

Il-PRAC qabel li "emorraġija pitwitarja" tista' tiġi kkunsidrata bħala effett ta' klassi ta' dijanjostika pitwitarja, u screening adattat tal-pazjenti għal tumuri pitwitarji qabel l-użu dijanjostiku ta' CRH jista' jillimita l-okkorrenza. Ibbażat fuq din il-konsiderazzjoni u fid-dawl ta' każijiet irrappurtati wara t-tqeghid fis-suq, il-PRAC ikkonkluda li l-kitba preżenti f'sezzjoni 4.4 tal-SmPC mhijiex ikkunsidrata li hi bizżejjed, għax m'hemm l-ebda twissija addizzjonali inkluża dwar "emorraġija pitwitarja (apoplezija)", u li dan l-avveniment avvers għandu jiġi rifless f'sezzjoni 4.8 tal-SmPC u l-Fuljett ta' Tagħrif kif ikun xieraq.

Għalhekk, fid-dawl tad-data disponibbli dwar emorraġija pitwitarja, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom corticorelin kienu ġġustifikati.

Is-CMDh jaqbel mal-konkluzjonijiet xjentifiċi li saru mill-PRAC.

Raġunijiet li jirrakkomandaw il-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi ta' konkluzjonijiet xjentifiċi għal corticorelin, is-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju ta' prodotti mediċinali li fihom is-sustanza attiva corticorelin huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti lill-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh jilhaq il-pożizzjoni li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti fl-iskop ta' din l-evalwazzjoni unika tal-PSUR, għandhom ikunu varjati. Sal-grad li prodotti mediċinali addizzjonali li jkun fihom corticorelin bħalissa huma awtorizzati fl-UE jew huma suġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futura fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li dawn l-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq ikunu varjati kif jixraq.

Anness II

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti mediċinali
awtorizzati fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

Sezzjoni 4.4:

Pazjenti magħrufa li għandhom tumor pitwitarju jridu jiġu osservati għal sinjali u sintomi ta' apoplezija pitwitarja meta jitwettaq test ta' stimolazzjoni pitwitarja b'corticoirelin, speċjalment fil-każ ta' użu fl-istess ħin ta' testijiet dijanjostiċi pitwitarji oħrajn.

Apoplezija pitwitarja (emorraġija) hi emerġenza medika li tista' ssejnh f'minn 2% sa 12% ta' pazjenti bit-tipi kollha ta' adenoma pitwitarja. Din tista' tiġi attivata minn żieda akuta fil-pressjoni intrakranjali, pressjoni arterjali għolja, proċeduri anġjografiċi, u operazzjoni maġġuri, u tista' ssejnh ukoll wara ttestjar dinamiku (ormon li jerħi corticotropin [CRH], test ta' tolleranza għall-insulina, ormon li jerħi thyrotropin [TRH] jew ormon li jerħi l-ormon tat- tkabbir [GHRH]). Apoplezija pitwitarja tista' ssejnh fl-etajiet kollha, iżda hi l-aktar frekwenti bejn l-età ta' 40 u 60 sena u turi preponderanza żgħira fl-irġiel.

Sezzjoni 4.8:

| Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA (SOC) | Komuni ħafna | Komuni | Mhux komuni | Rari | Rari ħafna | Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data) |
|--|--------------|--|--------------------------------------|------|------------------------------|---|
| Disturbi fis-sistema immuni | | | <u>Sensittività eċċessiva</u> | | <u>Reazzjoniji et</u> | |
| Disturbi fis-sistema nervuża | | <u>Disturb temporani u ta' sensazzjoni ta' riħa</u> | | | | <u>Apoplezija pitwitarja*</u> |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | | <u>Sensazzjoni temporani ta' sħana</u> | | | | |

***f'pazjenti magħrufa li jkollhom tumor pitwitarju**

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif

F'każ li jkollok sintomi bħal uġiqh ta' ras għal għarrieda, difett fil-kamp viżwali jew vista doppja waqt jew wara li jkun twettaq it-test ta' stimolazzjoni pitwitarja b'corticoirelin, għandek tinforma lit-tabib tiegħek immedjatament.

Dawn is-sintomi jistgħu jkunu kkawżati minn apoplezija pitwitarja (emorraġija) li hi emerġenza medika, u li teħtieġ dijanjosi u kura immedjati.

Anness III

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

| | |
|---|--------------------------------|
| Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh: | Lagħha tas-CMDh ta' Ġunju 2015 |
| Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim: | 8 ta' Awwissu, 2015 |
| Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq): | 7 ta' Ottubru, 2015 |

I pielikums

Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupas zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par kortikorelīna **periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem** (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi:

RAĪ drošuma apsvērumu kopsavilkumā kā svarīgu identificētu risku iekļāva "hipofīzes asiņošanu", lai gan tā nav pieminēta esošajā zāļu aprakstā.

PRAC piekrīt, ka "hipofīzes asiņošana" var tikt uzskatīta par hipofīzes stāvokli diagnosticējošo līdzekļu grupas iedarbību, un adekvāts pacientu skrīnings, lai atklātu hipofīzes audzējus pirms CHR testa izmantošanas, var ierobežot šīs komplikācijas attīstību. Ņemot vērā šo apsvērumu, kā arī ziņojumus par gadījumiem pēcreģistrācijas periodā, PRAC secināja, ka esošais zāļu apraksta 4.4. apakšpunkta formulējums nav pietiekams, jo tajā nav iekļauts brīdinājums par "hipofīzes asiņošanu (apopleksiju)", un šis nevēlamais notikums ir jānorāda zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā un attiecīgi lietošanas instrukcijā.

Tādēļ, ņemot vērā pieejamos datus par hipofīzes asiņošanu, PRAC atzina, ka izmaiņas kortikorelīnu saturošu zāļu informācijā ir pamatotas.

Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human – CMDh*) piekrīt PRAC izdarītajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par kortikorelīnu, CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu kortikorelīnu, ir labvēlīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur kortikorelīnu vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kuri jāiekļauj zāļu apraksta atbilstošajos apakšpunktos

4.4. apakšpunkts

Pacienti ar zināmiem hipofīzes audzējiem ir jānovēro, lai konstatētu hipofīzes apopleksijas pazīmes un simptomus, kad tiek veikts hipofīzes stimulācijas tests ar kortikorelīnu, īpaši, ja vienlaikus tiek izmantoti citi hipofīzes diagnostiskie testi.

Hipofīzes apopleksija (asiņošana) ir neatliekams medicīnisks stāvoklis, kas var rasties no 2% līdz 12% pacientu ar jebkura tipa hipofīzes adenomu. To var izraisīt akūta intrakraniālā spiediena paaugstināšanās, arteriāla hipertensija, angiogrāfijas procedūras un nozīmīgas operācijas, turklāt tā var attīstīties pēc dinamiskiem testiem (kortikotropīna atbrīvotājhormona [CRH - corticotropin releasing hormone] tests, insulīna tolerances tests, tireotropīna atbrīvotājhormona [TRH - thyrotropin releasing hormone] tests un augšanas hormona atbrīvotājhormona [GHRH - growth hormone releasing hormone] tests). Hipofīzes apopleksija var attīstīties jebkurā vecumā, taču visbiežāk tā ir sastopama vecumā no piektas līdz sestajai desmitgadei un nedaudz biežāk vīriešiem.

4.8. apakšpunkts:

| MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija (OSK) | Ļoti bieži | Bieži | Retāk | Reti | Ļoti reti | Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) |
|---|------------|--|----------------------------------|------|--|--|
| Imūnās sistēmas traucējumi | | | <u>Paugstināta jutība</u> | | <u>Anafilaktiskas reakcijas</u> | |
| Nervu sistēmas traucējumi | | <u>Pārejoši smaržas un garšas sajūtu traucējumi</u> | | | | <u>Hipofīzes apopleksija*</u> |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas | | <u>Pārejoša siltuma sajūta</u> | | | | |

***pacientiem ar zināmu hipofīzes audzēju**

Grozījumi, kuri jāiekļauj lietošanas instrukcijas atbilstošajos punktos

Ja Jums hipofīzes stimulēšanas ar kortikorelīnu testa laikā vai pēc tā attīstās tādi simptomi kā pēkšņas galvassāpes, redzes lauka traucējumi vai redzes dubultošanās, Jums nekavējoties ir jāinformē savs ārsts.

Šādus simptomus var izraisīt hipofīzes apopleksija (asiņošana), kas ir neatliekams medicīnisks stāvoklis un kuram nepieciešama ātra diagnosticēšana un ārstēšana.

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

| | |
|---|---------------------------------|
| CMDh vienošanās tiek noslēgta | CMDh 2015. jūnija gada sanāksme |
| Vienošanās pielikumu tulkojumi tiek nosūtīti valstu kompetentajām iestādēm | 2015. gada 8. augusts |
| Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu) | 2015. gada 7. oktobris |

I priedas

CMD(h) mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto kortikorelino periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Registruotojas į su saugumu susijusių klausimų santrauką įtraukė „hipofizės hemoragiją“ kaip svarbią nustatytą riziką, nors į esamą PCS ji neįtraukta.

PRAC pritarė, kad „hipofizės hemoragija“ gali būti laikoma hipofizės diagnostikai vartojamų vaistų klasei būdingu poveikiu ir jos pasireiškimą galima sumažinti, prieš diagnostiką kortikotropiną atpalaiduojančiu hormonu (ang. *corticotropin releasing hormone*, CRH) tinkamai patikrinant, ar pacientams nėra hipofizės navikų. Remdamasis šiuo sutarimu ir atsižvelgdamas į atvejus, nustatytus po vaistinio preparato registracijos, PRAC padarė išvadą, kad esama formuluotė PCS 4.4 skyriuje nėra laikoma pakankama, nes neįtrauktas papildomas įspėjimas dėl „hipofizės hemoragijos (apopleksijos)“ ir kad šis nepageidaujamas reiškinys turi būti atitinkamai įtrauktas į PCS 4.8 skyrių ir pakuotės lapelį.

Todėl, atsižvelgiant į turimus duomenis apie hipofizės hemoragiją, PRAC nuomone, vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kortikorelino, informacinius dokumentus reikia keisti.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [CMD(h)] sutinka su PRAC padarytomis mokslinėmis išvadomis.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl kortikorelino, CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos kortikorelino, naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai pritaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kortikorelino, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, CMD(h) rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius

4.4 skyrius:

Reikia stebėti, ar pacientams, kuriems nustatytas hipofizės navikas, neatsiranda hipofizės apopleksijos požymių ir simptomų, atliekant hipofizės stimuliavimo vartojant kortikoreliną mėginį, ypač tais atvejais, kai kartu atliekami kiti diagnostiniai hipofizės tyrimai.

Hipofizės apopleksija (hemoragija) yra neatidėliotinos medicinos pagalbos reikalaujanti būklė, kuri gali pasireikšti nuo 2 % iki 12 % pacientų, sergančių įvairių tipų hipofizės adenoma. Šią būklę gali sukelti ūminis intrakranijinio spaudimo padidėjimas, arterinė hipertenzija, angiografinės procedūros ir didesnės apimties operacijos, taip pat gali pasireikšti po dinaminio tyrimo (kortikotropiną atpalaiduojančio hormono [angl. corticotropin releasing hormone, CRH], insulino toleravimo tyrimo, tiotropiną atpalaiduojančio hormono [angl. thyrotropin releasing hormone, TRH] arba augimo hormono atpalaiduojančio hormono [angl. growth hormone releasing hormone, GHRH]). Hipofizės apopleksija gali pasireikšti bet kuriame amžiuje, tačiau dažniausiai atsiranda 40-50 arba 50-60 metų amžiuje ir šiek tiek dažniau vyrams.

4.8 skyrius:

| MedDRA organų sistemų klasė (OSK) | Labai dažni | Dažni | Nedažni | Reti | Labai reti | Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis) |
|---|-------------|--|-----------------------------------|------|---------------------------------------|--|
| Imuninės sistemos sutrikimai | | | <u>Padidėjęs jautrumas</u> | | <u>Anafilaksinės reakcijos</u> | |
| Nervų sistemos sutrikimai | | <u>Laikinas kvapo ir skonio jutimo sutrikimas</u> | | | | <u>Hipofizės apopleksija*</u> |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | | <u>Laikinas šilumos pojūtis</u> | | | | |

***pacientams, kuriems nustatytas hipofizės navikas**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius

Jeigu hipofizės stimuliavimo vartojant kortikoreliną tyrimo metu arba po šio tyrimo pasireiškė tokie simptomai, kaip staigus galvos skausmas, regėjimo lauko sutrikimas arba dvejinimasis akyse, turite nedelsdami pasakyti gydytojui.

Šiuos simptomus gali sukelti neatidėliotinos medicinos pagalbos reikalaujanti būklė hipofizės apopleksija (hemoragija), kurią reikia greitai diagnozuoti ir gydyti.

III priedas

Šios nuomonės įgyvendinimo tvarkaraštis

Pritarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

| | |
|--|--------------------------------------|
| CMD(h) pritarimo priėmimas: | 2015 m. birželio mėn. CMD(h) posėdis |
| Pritarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms: | 2015 m. rugpjūčio mėn. 8 d. |
| Valstybės narės įgyvendina pritarimą (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas): | 2015 m. spalio mėn. 7 d. |

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni del CMDh per la variazione dei termini
delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per corticorelina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inserito nel riassunto dei timori sulla sicurezza l'"emorragia ipofisaria" come importante rischio individuato, sebbene non sia citata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto attuale.

Il PRAC ha convenuto che l'"emorragia ipofisaria" può essere considerata un effetto della classe degli agenti diagnostici per i test di funzionalità ipofisaria e che un opportuno screening del paziente per la rilevazione di tumori dell'ipofisi prima dell'impiego di agenti diagnostici con CRH può limitarne la comparsa. Sulla base di tale considerazione e alla luce dei casi riferiti dopo l'immissione in commercio, il PRAC ha concluso che l'attuale dicitura nel paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto è insufficiente, dal momento che non include un'ulteriore avvertenza riguardo all'"emorragia (apoplezia) ipofisaria" e che questo evento avverso deve essere riportato nel paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo di conseguenza.

Pertanto, in considerazione dei dati disponibili in merito all'emorragia ipofisaria, il PRAC ha ritenuto che le modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti corticorelina fossero giustificate.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su corticorelina, il CMDh ritiene che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti il principio attivo corticorelina sia favorevole fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sui medicinali.

Il CMDh è giunto alla conclusione che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali nell'ambito di questa singola valutazione del PSUR debbano essere modificate. Nella misura in cui altri medicinali contenenti corticorelina siano attualmente autorizzati nell'UE o siano oggetto di procedure di autorizzazione future nell'UE, il CMDh raccomanda di modificare tali autorizzazioni all'immissione in commercio di conseguenza.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.4:

I pazienti con diagnosi di tumore dell'ipofisi devono essere tenuti sotto osservazione per rilevare segni e sintomi di apoplessia ipofisaria quando si esegue il test di stimolazione dell'ipofisi con corticorelina, soprattutto in caso di uso concomitante di altri test diagnostici di funzionalità ipofisaria.

L'apoplessia (emorragia) ipofisaria è un'emergenza medica che può verificarsi nel 2%-12% dei pazienti con tutti i tipi di adenoma ipofisario. Può essere innescata da aumento acuto della pressione intracranica, ipertensione arteriosa, procedure angiografiche e interventi chirurgici maggiori; può verificarsi inoltre dopo test dinamici (ormone di rilascio della corticotropina [CRH], test di tolleranza all'insulina, ormone di rilascio della tireotropina [TRH] o ormone di rilascio dell'ormone della crescita [GHRH]). L'apoplessia ipofisaria può verificarsi a tutte le età, ma è più frequente nella quinta o sesta decade e mostra una leggera preponderanza maschile.

Paragrafo 4.8:

| Classificazion e per sistemi e organi secondo MedDRA | Molto comune | Comune | Non comune | Raro | Molto raro | Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|---|-----------------|---|-------------------------------|------|---|---|
| Disturbi del sistema immunitario | | | <u>I</u>persensibilità | | <u>Reazioni anafilattic he</u> | |
| Patologie del sistema nervoso | | <u>Disturbo transitorio dell'olfatto e del gusto</u> | | | | <u>Apopless ia ipofisari a*</u> |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazi one | | <u>Sensazion e transitoria di calore</u> | | | | |

*** in pazienti con diagnosi di tumore dell'ipofisi**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del foglio illustrativo

In caso di comparsa di sintomi quali mal di testa improvviso, difetto del campo visivo o vista doppia durante o dopo l'esecuzione del test di stimolazione dell'ipofisi con corticorelina, informi immediatamente il medico.

Questi sintomi possono essere causati da apoplezia (emorragia) ipofisaria, un'emergenza medica che richiede una diagnosi e un trattamento rapidi.

Allegato III

Calendario per l'attuazione della presente posizione

Calendario per l'attuazione dell'accordo

| | |
|---|----------------------------------|
| Adozione dell'accordo del CMDh: | Riunione del CMDh di giugno 2015 |
| Trasmissione delle traduzioni degli allegati all'accordo alle autorità nazionali competenti: | 8 agosto 2015 |
| Attuazione dell'accordo da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio): | 7 ottobre 2015 |

I. melléklet

**A CMDh tudományos következtetései és a forgalomba hozatali engedély
feltételei módosításának indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilanciai kockázatértékelő bizottságnak (PRAC) a kortikorelinre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket (PSUR) értékelő jelentését, a tudományos következtetések a következők:

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a „hypophysis bevezését” jelentős felismert kockázatként tüntette fel a biztonságossági problémák összefoglalásában, bár ez nincs megemlítve az aktuális alkalmazási előírásban.

A PRAC egyetért azzal, hogy a „hypophysis bevezése” a hypophysis diagnosztikára általánosan jellemző hatásnak tekinthető, ezért a CRH diagnosztika alkalmazása előtt a hypophysis tumorok megfelelő szűrése a betegeknél korlátozhatja az előfordulását. Ezen megfontolás alapján, valamint a forgalomba hozatali követően jelentett esetek fényében a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az alkalmazási előírás 4.4 pontjában szereplő jelenlegi szövegezés nem tekinthető elégségesnek, mivel a „hypophysis bevezése (apoplexia)” nemkívánatos eseményre vonatkozóan további figyelmeztetés nem szerepel, és ezt a nemkívánatos eseményt az alkalmazási előírás 4.8 pontjának, valamint a betegtájékoztatónak tartalmaznia kell.

Ezért a hypophysis bevezésre vonatkozóan rendelkezésre álló adatok fényében a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy indokolt a kortikorelint tartalmazó gyógyszerek kísérőiratainak módosítása.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedélyek feltételei módosításának indoklása

A kortikorelinre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh megállapította, hogy a kortikorelin hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik

A CMDh azon az állásponton van, hogy a jelenlegi egyetlen PSUR értékelés hatálya alá tartozó készítmények forgalomba hozatali engedélyeit módosítani kell. Amennyiben az EU-ban vannak további engedélyezett vagy engedélyezési eljárás alatt álló kortikorelin tartalmú gyógyszerek, a CMDh a forgalomba hozatali engedélyek módosítását javasolja.

II. melléklet

A nemzeti eljárásban engedélyezett gyógyszerek kísérőiratainak módosítása

Az alkalmazási előírás releváns pontjaiban feltüntetendő módosítások

4.4 pont:

Ismert hypophysis tumorban szenvedő betegeknél a kortikorelinnel végzett hypophysis stimulációs teszt során oda kell figyelni a hypophysis apoplexiára jellemző panaszokra és tünetekre, különösen egyéb hypophysis diagnosztikai tesztek egyidejű alkalmazása esetén.

A hypophysis apoplexia (bevérzés) sürgősségi állapot, amely a hypophysis adenomában szenvedő betegek 2–12%-ánál jelentkezhet, függetlenül annak típusától. Kiválthatja az intracranialis nyomás akut fokozódása, artériás hypertonia, angiográfiás eljárások és jelentős műtét, valamint dinamikus tesztek (kortikotropin-felszabadító hormon [CRH], inzulin tolerancia teszt, tireotropin-felszabadító hormon [TRH] vagy növekedési hormont felszabadító hormon [GHRH]). A hypophysis apoplexia bármely életkorban bekövetkezhet, de leggyakoribb az ötödik vagy hatodik évtizedben, és enyhe túlsúlyt mutat férfiaknál.

4.8 pont:

| MedDRA szervrendszer (System Organ Class, SOC) | Nagyon gyakori | Gyakori | Nem gyakori | Ritka | Nagyon ritka | Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) |
|--|----------------|---|------------------------------|-------|-------------------------------------|---|
| Immunrendszeri betegségek és tünetek | | | <u>Túlérzékenység</u> | | <u>Anaphylaxiás reakciók</u> | |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | | <u>Átmeneti szaglász- és ízérzés-zavar</u> | | | | <u>Hypophysis apoplexia*</u> |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | | <u>Átmeneti melegség-érzés</u> | | | | |

***ismert hypophysis tumorban szenvedő betegek esetében**

A betegtájékoztató releváns pontjaiban feltüntetendő módosítások

Amennyiben a kortikorelinnel végzett agyalapi mirigy stimulációs vizsgálat során vagy azt követően olyan tüneteket észlel, mint hirtelen fejfájás, látótérkiesés vagy kettőslátás, azonnal tájékoztatnia kell erről kezelőorvosát.

Ezeket a tüneteket az agyalapi mirigy apoplexiája (bevérzése) okozhatja, amely sürgősségi állapot, és gyors diagnózist, valamint kezelést igényel.

III. melléklet

A jelen állásfoglalás végrehajtására vonatkozó határidők

A megállapodás végrehajtására vonatkozó határidők

| | |
|---|---------------------------|
| A CMDh megállapodás elfogadása: | A 2015. júniusi CMDh ülés |
| A megállapodás mellékletei fordításainak továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz: | 2015. augusztus 8. |
| A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által): | 2015. október 7. |

Dodatak I

**Znanstveni zaključci CMDh-a i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za
stavljanje lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR) za kortikorelin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Nositelj odobrenja uključio je u sažeti prikaz sigurnosnih pitanja "krvarenje u hipofizu" kao važan prepoznati rizik, iako ga ne navodi u trenutno važećem sažetku opisa svojstava lijeka.

PRAC se složio da se "krvarenje u hipofizu" može smatrati učinkom skupine dijagnostika bolesti hipofize te da se pojava krvarenja može ograničiti pravilnim probirom bolesnika na tumore hipofize prije dijagnostičke primjene CRH-a. Na temelju ovog razmatranja i s obzirom na slučajeve prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, PRAC je zaključio da se sadašnji opis u dijelu 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka ne smatra dostatnim jer ne uključuje dodatno upozorenje o "krvarenju u hipofizu (apopleksiji hipofize)" te da, sukladno tome, ovaj štetni događaj treba navesti u dijelu 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku.

Stoga, u pogledu dostupnih podataka o krvarenju u hipofizu, PRAC smatra da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže kortikorelin opravdane.

CMDh se slaže sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za kortikorelin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže djelatnu tvar kortikorelin povoljan, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh je usvojio mišljenje da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u, a koji sadrže kortikorelin.

Dodatak II

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenih lijekova

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka

Dio 4.4:

Kad se provodi pretraga stimulacije hipofize kortikorelinom, osobito u slučaju istovremene primjene drugih dijagnostičkih testova za hipofizu, bolesnike za koje se zna da imaju tumor hipofize mora se nadzirati zbog znakova i simptoma apopleksije hipofize.

Apopleksija hipofize (krvarenje u hipofizu) hitno je medicinsko stanje koje može nastati u 2% do 12% bolesnika s bilo kojom vrstom adenoma hipofize. Može je izazvati akutni porast intrakranijskog tlaka, arterijska hipertenzija, angiografski postupci i veliki kirurški zahvati, a može nastati i nakon dinamičkog testiranja (hormonom koji oslobađa kortikotropin [CRH], testom tolerancije inzulina, hormonom koji oslobađa tireotropin [TRH] ili hormonom koji oslobađa hormon rasta [GHRH]). Apopleksija hipofize može nastati u bilo kojoj dobi, ali najčešća je u petom ili šestom desetljeću života i nešto je češća u muškaraca.

Dio 4.8:

| MedDRA klasifikacija organskih sustava | Vrlo često | Često | Manje često | Rijetko | Vrlo rijetko | Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) |
|---|------------|--|-------------------------------|---------|--------------------------------------|---|
| Poremećaji imunološkog sustava | | | <u>preosjetljivost</u> | | <u>anafilaktičke reakcije</u> | |
| Poremećaji živčanog sustava | | <u>prolazni poremećaj osjeta mirisa i okusa</u> | | | | <u>apopleksija hipofize</u> * |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | | <u>prolazni osjećaj topline</u> | | | | |

***u bolesnika za koje se zna da imaju tumor hipofize**

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku

U slučaju da tijekom ili nakon testa stimulacije hipofize kortikorelinom dobijete simptome poput iznenadne glavobolje, ispada vidnog polja ili dvoslike, odmah morate obavijestiti liječnika.

Ovi simptomi mogu biti posljedica apopleksije hipofize (krvarenja u hipofizu), što je hitno medicinsko stanje i zahtijeva brzo postavljanje dijagnoze i liječenje.

Dodatak III

Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

| | |
|--|--------------------------------|
| Usvajanje sporazuma CMDh-a: | sastanak CMDh-a u lipnju 2015. |
| Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima: | 8. kolovoza 2015. |
| Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju): | 7. listopada 2015. |

Annexe I

Conclusions scientifiques du CMDh et motifs de demande de modification des termes de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Conclusions scientifiques

Prenant en compte le rapport d'évaluation du PRAC sur les PSURs de la corticoréline, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché a inclus « hémorragie hypophysaire » comme un risque identifié important dans le résumé des préoccupations de sécurité, bien que cela ne soit pas mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit.

Le PRAC a convenu que « l'hémorragie hypophysaire » peut être considérée comme un effet de classe des tests de la fonction hypophysaire et qu'un dépistage approprié des tumeurs de l'hypophyse chez les patients avant un test à la corticoréline peut en limiter la survenue. En partant de ce constat et à la lumière des cas signalés après la commercialisation, le PRAC a conclu que le libellé actuel de la rubrique 4.4 du RCP n'est pas considéré comme suffisant, car aucune autre mise en garde concernant « l'hémorragie hypophysaire (apoplexie) » n'est incluse, et que cet événement indésirable devrait être mentionné dans la rubrique 4.8 du RCP, et dans la notice en conséquence.

Par conséquent, compte tenu des données disponibles concernant l'hémorragie hypophysaire, le PRAC a considéré que les modifications de l'information relative au produit des médicaments contenant de la corticoréline étaient justifiées.

Le CMDh est d'accord avec les conclusions scientifiques faites par le PRAC.

Motifs de modification des termes de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Sur la base des conclusions scientifiques concernant la corticoréline, le CMDh considère que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant la substance active corticoréline est favorable, sous réserve des modifications proposées de l'information relative au produit.

Le CMDh conclut dans le cadre de cette évaluation unique des PSURs que les Autorisations de Mise sur le Marché des produits doivent être modifiées. Si d'autres médicaments contenant de la corticoréline sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont en cours d'autorisation dans l'UE, le CMDh recommande que ces Autorisations de Mise sur le Marché soient modifiées en conséquence.

Annexe II

**Modification de l'information relative au produit des médicaments autorisés
en procédure nationale**

Modifications à inclure dans les rubriques appropriées du le Résumé des Caractéristiques du Produit

Rubrique 4.4:

Lors de la réalisation du test à la corticoréline, les signes et les symptômes d'une apoplexie hypophysaire doivent être surveillés chez les patients présentant une tumeur de l'hypophyse, en particulier dans le cas de l'utilisation simultanée d'autres tests de diagnostic hypophysaire.

L'apoplexie hypophysaire (hémorragie) est une urgence médicale qui peut survenir chez 2% à 12% des patients présentant tous les types d'adénome hypophysaire. Elle peut être déclenchée par une augmentation aiguë de la pression intracrânienne, une hypertension artérielle, une angiographie et des interventions chirurgicales majeures ; elle peut également se produire après un test de stimulation (un test à la corticoréline [CRH], un test de tolérance à l'insuline, un test à l'hormone thyrotrope [TRH] ou un test à la somatoréline [GHRH]). L'apoplexie hypophysaire peut survenir à tout âge, mais est plus fréquente chez les personnes âgées de 40 à 50 ans et chez les personnes âgées de 50 à 60 ans, et est légèrement prédominante chez les hommes.

Rubrique 4.8:

| <i>Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes</i> | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent | Rare | Très rare | Fréquence indéterminée |
|---|---------------|---|-------------------------|------|----------------------------------|--------------------------------|
| Affections du système immunitaire | | | <u>Hypersensibilité</u> | | <u>Réactions anaphylactiques</u> | |
| Affections du système nerveux | | <u>Trouble olfactif et gustatif transitoire</u> | | | | <u>Apoplexie hypophysaire*</u> |
| Troubles généraux et anomalies au site | | <u>Sensation transitoire de chaleur</u> | | | | |

*Chez les patients présentant un adénome hypophysaire

Modifications à inclure dans les rubriques appropriées de la notice

En cas d'apparition brutale des symptômes suivants :maux de tête, troubles de la vision ou vision double pendant ou après la réalisation du test à la corticoréline (STIMU ACTH), vous devez en informer votre médecin immédiatement.

Ces symptômes peuvent être causés par une apoplexie hypophysaire (hémorragie) qui est une urgence médicale et nécessite un diagnostic et une prise en charge rapides.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cette évaluation

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

| | |
|---|-----------------------------|
| Adoption de l'accord du CMDh: | juin 2015 (réunion du CMDh) |
| Transmission aux Autorités nationales compétentes de la traduction des annexes de l'accord : | 8 août 2015 |
| Implémentation de l'accord par les Etats Membres (soumission de la variation par le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché): | 7 octobre 2015 |