

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Biorąc pod uwagę sprawozdanie komitetu PRAC do raportu PSUR dla dexamethasonu (za wyjątkiem produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej) wnioski naukowe przedstawiają się następująco:

W wyniku analizy zbiorczej zgłoszeń zaburzeń czynności nadnerczy, podwzgórza oraz przysadki zidentyfikowano 14 przypadków potwierdzonych medycznie. Osiem zgłoszeń dotyczyło dzieci i młodzieży, w dwóch zgłoszeniach wskazano rytonawir jako drugi podejrzewany produkt leczniczy. W literaturze opisywano występowanie, w wielu przypadkach u dzieci, zespołu Cushinga oraz zahamowania czynności nadnerczy, związane z długotrwałym stosowaniem na skórę lub do oczu produktów leczniczych zawierających glikokortykosteroidy, w tym deksametazon. Wiadomo, że dzieci znajdują się w grupie ryzyka wystąpienia tego typu zdarzeń, ponieważ wchłanianie substancji czynnej może być szybsze, a okres półtrwania wydłużony. Ponadto w związku z tym, że deksametazon jest metabolizowany przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450, jednoczesne stosowanie rytonawiru lub innych inhibitorów CYP3A4 może prowadzić do zwiększenia stężenia ogólnoustrojowego deksametazonu, wystąpienia zespołu Cushinga oraz zahamowania czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza nawet w sytuacjach, gdy narażenie ogólnoustrojowe bywa zwykle niewielkie. Komitet PRAC uznał, że tę informację należy zamieścić w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających deksametazon w postaci przeznaczonej do stosowania do oczu lub na skórę. Ponadto, zgodnie z wrześnieowymi zaleceniami komitetu PRAC odnoszącymi się do zgłoszeń dotyczących kobicystatu, ten inhibitor CYP3A4 należy również wymienić jako przykład w drukach informacyjnych produktów leczniczych do stosowania do oczu.

W wyniku analizy zbiorczej zgłoszeń ostrego zespołu rozpadu guza zidentyfikowano siedem przypadków. Wszystkie zgłoszenia pochodziły z opublikowanych artykułów i dotyczyły pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego. W pięciu przypadkach deksametazon był jedynym podawanym produktem leczniczym. Komitet PRAC podkreślił, że zespół rozpadu guza może wystąpić spontanicznie, jednak komitet uznał, że należy dodać tę informację do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających deksametazon do stosowania doustnego i pozajelitowego, określając grupy ryzyka oraz zalecając ścisłą kontrolę i zachowanie ostrożności podczas leczenia tych pacjentów.

W wyniku analizy zbiorczej zgłoszeń centralnej retinopatii surowiczej (CSCR, ang. central serous chorioretinopathy), która wystąpiła podczas stosowania glikokortykosteroidów, zidentyfikowano 17 przypadków, w których stwierdzono pozytywną zależność czasową oraz brak innych czynników sprzyjających, w tym 13 przypadków, w których objawy ustąpiły po przerwaniu stosowania produktu leczniczego. Częstość stosowania egzogennych glikokortykosteroidów u pacjentów, u których wystąpiła centralna retinopatia surowicza, określono na mniej niż 10% w trzech dużych badaniach retrospektywnych oraz na odpowiednio 29% i 52% w dwóch badaniach prospektywnych. W jednym badaniu z grupą kontrolną wykazano, że centralna retinopatia surowicza występuje częściej u pacjentów otrzymujących glikokortykosteroidy, niż u pacjentów z grupy kontrolnej. W literaturze opisywano, że stosowanie glikokortykosteroidów jest czynnikiem ryzyka centralnej retinopatii surowiczej, a mechanizm działania może mieć podłoże komórkowe. Komitet PRAC uznał, że to działanie niepożądane należy zamieścić w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających deksametazon do stosowania doustnego oraz pozajelitowego.

W związku z tym, uwzględniając dostępne dane dotyczące deksametazonu, komitet PRAC stwierdza, że konieczne jest wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających deksametazon (za wyjątkiem produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej).

Komitet CMDh zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących deksametazonu (z wyjątkiem produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej) grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną deksametazon (z wyjątkiem produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające deksametazon (z wyjątkiem produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej) są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego
(dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

[Zmiany wyłącznie dla postaci do stosowania do oczu]

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

[Należy dodać następujące ostrzeżenie]

Ogólnoustrojowe wchłanianie deksametazonu w wyniku intensywnego lub długotrwałego podawania do oczu może spowodować wystąpienie zespołu Cushinga i (lub) zahamowanie czynności nadnerczy u predysponowanych pacjentów, w tym u dzieci oraz pacjentów leczonych inhibitorami CYP3A4 (w tym rytonawirem i kobicystatem). W takich przypadkach należy stopniowo zakończyć leczenie.

- Punkt 4.5

[Należy zaktualizować treść ostrzeżenia]

Jednoczesne stosowanie inhibitorów **Inhibitory CYP3A4**, (w tym produktów leczniczych zawierających **rytonawir i kobicystat**) może zwiększać ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. **mogą zmniejszać klirens deksametazonu, co może spowodować nasilenie działania i** ~~Zgłaszane~~ **przypadki zespołu Cushinga oraz zahamowania zahamowanie** czynności nadnerczy (**wystąpienie zespołu Cushinga**). Należy unikać takiego połączenia, chyba że korzyści z leczenia przewyższają zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykosteroidów. W takim przypadku należy obserwować, czy u pacjenta nie występują ogólnoustrojowe działania niepożądane glikokortykosteroidów.

- Punkt 4.8

[Następujące działania niepożądane należy umieścić w kategorii "zaburzenia endokrynologiczne" klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „częstość nieznana”]

Zespół Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy (patrz punkt 4.4)

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2 Informacje ważne przed <przyjęciem> <zastosowaniem> <leku> X

Ostrzeżenia i środki ostrożności

[Należy dodać następujące ostrzeżenie]

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk oraz zwiększenie masy ciała, widoczne szczególnie na tułowiu i twarzy, ponieważ są to zazwyczaj pierwsze objawy choroby nazywanej zespołem Cushinga. Zahamowanie czynności nadnerczy może wystąpić w wyniku przerwania długotrwałego lub intensywnego stosowania leku <nazwa produktu>. Należy zwrócić się do lekarza, zanim pacjent zdecyduje o przerwaniu leczenia. Ryzyko to jest szczególnie istotne u dzieci oraz u pacjentów leczonych rytonawirem lub kobicystatem.

<Lek> X a inne leki

[Należy dodać następujące ostrzeżenie]

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu rytonawiru lub kobicystatu, ponieważ leki te mogą zwiększać zawartość deksametazonu we krwi.

- Punkt 4 Możliwe działania niepożądane

[Następujące działania niepożądane należy dodać z nieznaną częstością występowania]

Zaburzenia hormonalne: nasilony wzrost owłosienia na ciele (szczególnie u kobiet), osłabienie mięśni oraz utrata masy mięśniowej, fioletowe rozstępy na skórze, zwiększone ciśnienie krwi, nieregularne miesiączki lub brak miesiączki, zmiany ilości białka i wapnia w organizmie, zahamowanie wzrostu u dzieci i młodzieży oraz obrzęk i zwiększenie masy ciała, widoczne szczególnie na tułowiu i twarzy (choroba nazywana zespołem Cushinga) (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

[Zmiany wyłącznie dla postaci do stosowania na skórę]

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

[Należy dodać następujące ostrzeżenie]

Ogólnoustrojowe wchłanianie deksametazonu w wyniku intensywnego lub długotrwałego podawania na skórę może spowodować wystąpienie zespołu Cushinga i (lub) zahamowanie czynności nadnerczy u predysponowanych pacjentów, w tym u dzieci oraz pacjentów leczonych inhibitorami CYP3A4 (w tym rytonawirem i kobicystatem). W takich przypadkach należy stopniowo zakończyć leczenie.

- Punkt 4.5

[Należy dodać następujące ostrzeżenie]

Inhibitory CYP3A4 (w tym rytonawir) mogą zmniejszać klirens deksametazonu, co może powodować nasilenie działania oraz zahamowanie czynności nadnerczy (wystąpienie zespołu Cushinga). Należy unikać takiego połączenia, chyba że korzyści przewyższają zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykosteroidów. W takim przypadku należy obserwować, czy u pacjenta nie występują ogólnoustrojowe działania glikokortykosteroidów.

- Punkt 4.8

[Następujące działania niepożądane należy umieścić w kategorii "zaburzenia endokrynologiczne" klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „częstość nieznaną”]

Zespół Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy (patrz punkt 4.4)

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2 Informacje ważne przed <przyjęciem> <zastosowaniem> <leku> X

Ostrzeżenia i środki ostrożności

[Należy dodać następujące ostrzeżenie]

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk oraz zwiększenie masy ciała, widoczne szczególnie na tułowiu i twarzy, ponieważ są to zazwyczaj pierwsze objawy choroby nazywanej zespołem Cushinga. Zahamowanie czynności nadnerczy może wystąpić w wyniku przerwania długotrwałego lub intensywnego stosowania leku <nazwa produktu>. Należy zwrócić się do lekarza, zanim pacjent zdecyduje o przerwaniu leczenia. Ryzyko to jest szczególnie istotne u dzieci oraz u pacjentów leczonych rytonawirem.

<Lek> X a inne leki

[Należy dodać następujące ostrzeżenie]

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu rytonawiru, ponieważ lek ten może zwiększać zawartość deksametazonu we krwi.

- Punkt 4 Możliwe działania niepożądane

[Następujące działania niepożądane należy dodać z nieznaną częstością występowania]

Zaburzenia hormonalne: nasilony wzrost owłosienia na ciele (szczególnie u kobiet), osłabienie mięśni oraz utrata masy mięśniowej, fioletowe rozstępy na skórze, zwiększone ciśnienie krwi, nieregularne miesiączki lub brak miesiączki, zmiany ilości białka i wapnia w organizmie, zahamowanie wzrostu u dzieci i młodzieży oraz obrzęk i zwiększenie masy ciała, widoczne szczególnie na tułowiu i twarzy (choroba nazywana zespołem Cushinga) (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

[Zmiany wyłącznie dla postaci do stosowania doustnego i pozajelitowego]

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

[Należy dodać następujące ostrzeżenie]

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza, dotyczyło to pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego, leczonych deksametazonem w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności i ściśle kontrolować pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zespołu rozpadu guza, do której należą pacjenci z wysokim indeksem proliferacyjnym, dużym rozmiarem guza oraz o dużej wrażliwości na leki cytotoksyczne.

- Punkt 4.8

[Następujące działania niepożądane należy umieścić w grupie Zaburzenia oka (zgodnie z Klasyfikacją układów i narządów), z nieznaną częstością występowania]

Centralna retinopatia surowicza

Ulotka dołączona do opakowania

- Punkt 2 Informacje ważne przed <przyjęciem> <zastosowaniem> <leku> X

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z poniższych stanów:

[Należy dodać następujące ostrzeżenie]

[...]

Objawy zespołu rozpadu guza, takie jak skurcze mięśni, osłabienie mięśni, splątanie, zaburzenia widzenia lub utrata wzroku oraz płytki oddech, w przypadku, gdy pacjent ma nowotwór układu krwiotwórczego.

[...]

- Punkt 4 Możliwe działania niepożądane

[Następujące działania niepożądane należy dodać z nieznaną częstością występowania]

[...]

Zaburzenia widzenia, utrata wzroku

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh 20 października 2016 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	4 grudnia 2016 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	2 lutego 2017 r.