

Παράρτημα Ι

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

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη δεξαμεθαζόνη (εκτός από κεντρικά εγκεκριμένα προϊόντα), τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Μια αθροιστική ανασκόπηση των διαταραχών των επινεφριδίων και των διαταραχών του υποθαλάμου και του αδένα της υπόφυσης ανέκτησε 14 ιατρικώς επιβεβαιωμένες περιπτώσεις. Οκτώ από αυτές τις περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς και η ριτοναβίρη αναφέρθηκε ως ένα συν-ύποπτο φάρμακο σε δύο περιπτώσεις. Το σύνδρομο Cushing και η καταστολή των επινεφριδίων έχουν αναφερθεί επίσης στη βιβλιογραφία με παρατεταμένη χρήση, σε παιδιά σε πολλές περιπτώσεις, τοπικών και οφθαλμικών σκευασμάτων των γλυκοκορτικοειδών συμπεριλαμβανομένης της δεξαμεθαζόνης. Τα παιδιά είναι γνωστό ότι βρίσκονται σε κίνδυνο σε αυτού του τύπου τα γεγονότα καθώς η απορρόφηση του φαρμάκου μπορεί να είναι ταχύτερη και ο χρόνος ημίσειας ζωής μπορεί να παραταθεί. Επιπλέον, καθώς η δεξαμεθαζόνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4), η συν-χορήγηση της ριτοναβίρης ή άλλων CYP3A4 αναστολέων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα συστηματικά επίπεδα δεξαμεθαζόνης, στο σύνδρομο Cushing και στην καταστολή του άξονα των επινεφριδίων ακόμη και σε περιπτώσεις όπου η συστηματική έκθεση θα ήταν κανονικά χαμηλή. Η PRAC έκρινε ότι η πληροφορία αυτή θα πρέπει να αντικατοπτρίζεται στις πληροφορίες των οφθαλμικών και τοπικών σκευασμάτων των προϊόντων που περιέχουν δεξαμεθαζόνη. Περαιτέρω, σύμφωνα με τη σύσταση της PRAC του Σεπτεμβρίου σχετικά με ένα σήμα για το κομπισιτάτη, αυτός ο αναστολέας του CYP3A4 θα πρέπει επίσης να συμπεριληφθεί ως παράδειγμα στις πληροφορίες του προϊόντος των οφθαλμικών σκευασμάτων.

Μια αθροιστική ανασκόπηση του συνδρόμου οξείας λύσης όγκου ανέκτησε επτά περιπτώσεις, όλες από δημοσιευμένα άρθρα και σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένων πέντε περιπτώσεων όπου η δεξαμεθαζόνη αναφέρθηκε ως το μόνο φάρμακο που χορηγούνταν. Η PRAC σημείωσε ότι το σύνδρομο λύσης όγκου μπορεί να προκύψει αυθόρμητα, ωστόσο, θεωρήθηκε ότι αυτή η πληροφορία θα πρέπει να περιλαμβάνεται στις πληροφορίες των προϊόντων των από του στόματος και παρεντερικών σκευασμάτων των προϊόντων που περιέχουν δεξαμεθαζόνη, προσδιορίζοντας τους πληθυσμούς που βρίσκονται σε κίνδυνο και συνιστώντας στενή παρακολούθηση και προφυλάξεις σε αυτούς τους ασθενείς.

Μια αθροιστική ανασκόπηση της κεντρικής ορώδους χοριοειδικής αμφιβληστροειδοπάθειας (CSCR) με γλυκοκορτικοστεροειδή ανέκτησε 17 περιπτώσεις με συμβατή χρονολογία και χωρίς συγχυτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων 13 περιπτώσεων με θετική υποχώρηση της πρόκλησης. Η συχνότητα εμφάνισης της εξωγενούς χορήγησης των γλυκοκορτικοειδών σε ασθενείς που αναπτύσσουν CSCR έχει αναφερθεί να είναι λιγότερο από 10% σε τρεις μεγάλες αναδρομικές μελέτες, και σε δύο προοπτικές μελέτες ως περίπου το 29% και 52%, αντίστοιχα. Σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς με CSCR έχουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της χρήσης κορτικοστεροειδών από τους μάρτυρες. Τα γλυκοκορτικοειδή έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία ως ένας παράγοντας κινδύνου για CSCR και έχουν υποτεθεί οι κυτταρικοί μηχανισμοί. Η PRAC θεώρησε ότι αυτό το ανεπιθύμητο συμβάν θα πρέπει να περιλαμβάνεται στις πληροφορίες των προϊόντων των από του στόματος και παρεντερικών σκευασμάτων των προϊόντων που περιέχουν δεξαμεθαζόνη.

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη δεξαμεθαζόνη, η PRAC έκρινε ότι οι αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξαμεθαζόνη (εκτός από κεντρικά εγκεκριμένα προϊόντα), ήταν δικαιολογημένες.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

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

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη δεξαμεθαζόνη (εκτός από κεντρικά εγκεκριμένα προϊόντα), η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-

ων) που περιέχει(-ουν) δεξαμεθαζόνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δεξαμεθαζόνη 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 τροποποιηθούν αναλόγως

Παράρτημα II

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

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

[Τροποποιήσεις για όλα τα οφθαλμικά σκευάσματα μόνο]

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

[Μια προειδοποίηση θα πρέπει να προστεθεί ως εξής]

Το σύνδρομο Cushing ή / και η καταστολή των επινεφριδίων που σχετίζονται με τη συστηματική απορρόφηση της οφθαλμικής δεξαμεθαζόνης μπορεί να συμβεί μετά από εντατική ή μακροχρόνια συνεχή θεραπεία σε ασθενείς με προδιάθεση, συμπεριλαμβανομένων των παιδιών και των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς του CYP3A4 (συμπεριλαμβανομένης της ριτοναβίρης και της κομπισιστάτης). Σε αυτές τις περιπτώσεις, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σταδιακά.

- Παράγραφος 4.5

[Μια προειδοποίηση θα πρέπει να τροποποιηθεί ως εξής]

Συγχωρήση με Οι αναστολείς του CYP3A4 (συμπεριλαμβανομένων της ριτοναβίρης και της κομπισιστάτης), αναμένεται να αυξήσουν τον κίνδυνο συστηματικών παρενεργειών. Περιπτώσεις με ~~σύνδρομο Cushing~~ μπορούν να μειώσουν την κάθαρση της δεξαμεθαζόνης με αποτέλεσμα την αύξηση των επιδράσεων και την καταστολή των επινεφριδίων / σύνδρομο Cushing έχουν αναφερθεί. Ο συνδυασμός θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το όφελος υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών, όπου οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συστηματική επίδραση των κορτικοστεροειδών.

- Παράγραφος 4.8

[Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προστεθούν κάτω από τις διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος με μη γνωστή συχνότητα]

Σύνδρομο Cushing, καταστολή των επινεφριδίων (βλέπε παράγραφο 4.4)

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το X

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις:

[Μια προειδοποίηση θα πρέπει να προστεθεί ως εξής]

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας εάν εμφανίσετε οίδημα και αύξηση του σωματικού βάρους στον κορμό και στο πρόσωπο καθώς αυτά είναι συνήθως οι πρώτες εκδηλώσεις ενός συνδρόμου που ονομάζεται σύνδρομο Cushing. Καταστολή της λειτουργίας των επινεφριδίων μπορεί να αναπτυχθεί μετά από τη διακοπή μιας μακροχρόνιας ή εντατικής θεραπείας με το <προϊόν>. Απευθυνθείτε στο γιατρό σας προτού διακόψετε τη θεραπεία μόνοι σας. Αυτοί οι κίνδυνοι είναι ιδιαίτερος σημαντικοί σε παιδιά και ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ένα φάρμακο που ονομάζεται ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη.

Άλλα φάρμακα και X

[Μια προειδοποίηση θα πρέπει να προστεθεί ως εξής]

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη, καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει το ποσό της δεξαμεθαζόνης στο αίμα.

- Παράγραφος 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

[Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προστεθούν με μη γνωστή συχνότητα]

Ορμονικά προβλήματα: ανάπτυξη επιπλέον τριχών του σώματος (κυρίως στις γυναίκες), μυϊκή αδυναμία και εξασθένηση, μωβ ραγάδες στο δέρμα του σώματος, αυξημένη αρτηριακή πίεση, ακανόνιστο κύκλο περιόδου ή μη εμφάνιση περιόδου, αλλαγές στα επίπεδα της πρωτεΐνης και του ασβεστίου στο σώμα σας, καχεκτική ανάπτυξη στα παιδιά και στους εφήβους και οίδημα και αύξηση του σωματικού βάρους και του προσώπου (που ονομάζεται «σύνδρομο Cushing») (βλέπε παράγραφο 2, «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»)

[Τροποποιήσεις για όλα τα δερματικά σκευάσματα μόνο]

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

[Μια προειδοποίηση θα πρέπει να προστεθεί ως εξής]

Το σύνδρομο Cushing ή / και η καταστολή των επινεφριδίων που σχετίζονται με τη συστηματική απορρόφηση την δερματικής δεξαμεθαζόνης μπορεί να συμβεί μετά από εντατική ή μακροχρόνια συνεχή θεραπεία σε ασθενείς με προδιάθεση, συμπεριλαμβανομένων των παιδιών και των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς του CYP3A4 (συμπεριλαμβανομένης της ριτοναβίρης). Σε αυτές τις περιπτώσεις, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σταδιακά.

- Παράγραφος 4.5

[Μια προειδοποίηση θα πρέπει να προστεθεί ως εξής]

Οι αναστολείς του CYP3A4 (συμπεριλαμβανομένης της ριτοναβίρης): μπορούν να μειώσουν την κάθαρση της δεξαμεθαζόνης με αποτέλεσμα την αύξηση των επιδράσεων και την καταστολή των επινεφριδίων / σύνδρομο Cushing. Ο συνδυασμός θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το όφελος υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών, όπου οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συστηματική επίδραση των κορτικοστεροειδών.

- Παράγραφος 4.8

[Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προστεθούν κάτω από τις διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος με μια μη γνωστή συχνότητα]

Σύνδρομο Cushing, καταστολή των επινεφριδίων (βλέπε παράγραφο 4.4)

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το X

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις:

[Μια προειδοποίηση θα πρέπει να προστεθεί ως εξής]

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας εάν εμφανίσετε οίδημα και αύξηση του σωματικού βάρους στον κορμό και στο πρόσωπο καθώς αυτά είναι συνήθως οι πρώτες εκδηλώσεις ενός συνδρόμου που ονομάζεται σύνδρομο Cushing. Καταστολή της λειτουργίας των επινεφριδίων μπορεί να

αναπτυχθεί μετά από τη διακοπή μιας μακροχρόνιας ή εντατικής θεραπείας με το <προϊόν>. Απευθυνθείτε στο γιατρό σας προτού διακόψετε τη θεραπεία μόνοι σας. Αυτοί οι κίνδυνοι είναι ιδιαίτερος σημαντικόι σε παιδιά και ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ένα φάρμακο που ονομάζεται ριτοναβίρη.

Άλλα φάρμακα και Χ

[Μια προειδοποίηση θα πρέπει να προστεθεί ως εξής]

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε ριτοναβίρη, καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει το ποσό της δεξαμεθαζόνης στο αίμα.

- Παράγραφος 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

[Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προστεθούν με μη γνωστή συχνότητα]

Ορμονικά προβλήματα: ανάπτυξη επιπλέον τριχών του σώματος (κυρίως στις γυναίκες), μυϊκή αδυναμία και εξασθένηση, μωβ ραγάδες στο δέρμα του σώματος, αυξημένη αρτηριακή πίεση, ακανόνιστο κύκλο περιόδου ή μη εμφάνιση περιόδου, αλλαγές στα επίπεδα της πρωτεΐνης και του ασβεστίου στο σώμα σας, καχεκτική ανάπτυξη στα παιδιά και στους εφήβους και οίδημα και αύξηση του σωματικού βάρους και του προσώπου (που ονομάζεται «σύνδρομο Cushing») (βλέπε παράγραφο 2, «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»)

[Τροποποιήσεις για όλα τα από του στόματος και παρεντερικά σκευάσματα μόνο]

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

[Μια προειδοποίηση θα πρέπει να προστεθεί ως εξής]

Σύμφωνα με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία το σύνδρομο λύσης όγκου (ΣΛΟ) έχει αναφερθεί σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες μετά τη χρήση μόνο δεξαμεθαζόνης ή σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ΣΛΟ, όπως ασθενείς με υψηλό ποσοστό πολλαπλασιασμού, υψηλό φορτίο όγκου, και υψηλή ευαισθησία σε κυτταροτοξικούς παράγοντες, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και θα πρέπει να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις.

- Παράγραφος 4.8

[Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προστεθούν κάτω από τις Διαταραχές των ματιών με μη γνωστή συχνότητα]

Χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Χ

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν έχετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

[Μια προειδοποίηση θα πρέπει να προστεθεί ως εξής]

[...]

Τα συμπτώματα του συνδρόμου λύσης όγκου, όπως μυϊκές κράμπες, μυϊκή αδυναμία, σύγχυση, απώλεια όρασης ή διαταραχές και δυσκολία στην αναπνοή, σε περίπτωση που πάσχετε από αιματολογική κακοήθεια.

[...]

- Παράγραφος 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

[Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προστεθούν με μη γνωστή συχνότητα]

[...]

Διαταραχές της όρασης, απώλεια της όρασης

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh 20 Οκτωβρίου 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	4 Δεκεμβρίου 2016
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	2 Φεβρουαρίου 2017