

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за
употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за дексаметазон (независимо от лекарствените продукти разрешени за употреба по централизирана процедура), научните заключения са, както следва:

При кумулативен преглед на нарушения на надбъбречните жлези и нарушения на хипоталамуса и хипофизата са установени 14 медицински потвърдени случая. Осем от тях са докладвани при педиатрични пациенти, а в два от случаите при едновременна употреба, ритонавир също се съобщава като подозиран лекарствен продукт. Има също литературни съобщения за синдром на Cushing и надбъбречна недостатъчност, в много от случаите при деца, при продължителна употреба на продукти за кожно и очно приложение, съдържащи глюкокортикоиди, включително дексаметазон. Известно е, че децата са изложени на риск от такъв тип събития, тъй като абсорбцията на лекарството може да е по-бърза и полуживотът може да е удължен. Освен това, тъй като дексаметазон се метаболизира чрез цитохром P450 3A4 (CYP3A4), едновременното приложение на ритонавир или други инхибитори на CYP3A4 може да доведе до повишени системни нива на дексаметазон, синдром на Cushing и супресия на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос, дори в ситуации, при които системната експозиция обикновено е ниска. PRAC счита, че тази информация трябва да бъде отразена в продуктовата информация на лекарствените продукти за очно и кожно приложение, съдържащи дексаметазон. Освен това, в съответствие с препоръката на PRAC от септември относно сигнал за кобицистат, този CYP3A4 инхибитор също трябва да бъде включен като пример в продуктовата информация на лекарствените продукти за очно приложение.

При кумулативен преглед на остър синдром на туморен разпад са установени седем случая, всичките от публикувана статия и при пациенти с малигнени хематологични заболявания, включително пет случая, при които е докладвано, че единственият приет лекарствен продукт е дексаметазон. PRAC отбелязва, че синдромът на туморен разпад може да възникне спонтанно; въпреки това се счита, че тази информация трябва да бъде включена в продуктовата информация на лекарствени продукти за перорално и парентерално приложение, съдържащи дексаметазон, като се идентифицират популациите в риск и се препоръча внимателно проследяване и предпазни мерки при тези пациенти.

При кумулативен преглед на централна серозна хориоретинопатия (CSCR) при употреба на глюкокортикостероиди са установени 17 случая със съответстваща хронология и без смущаващи фактори, включително 13 случая с отзвучаване при спиране на лечението. Дялът на външното приложение на глюкокортикоиди при пациентите, развиващи CSCR, е докладван като по-малко от 10% в три мащабни ретроспективни проучвания, а в две проспективни проучвания съответно като приблизително 29% и 52%. В едно проучване случай-контрола е наблюдавано, че при пациенти с CSCR употребата на кортикостероиди е по-широко разпространена, отколкото при контролите. Глюкокортикоидите са докладвани в литературата като рисков фактор за CSCR и се предполага участие на клетъчни механизми. PRAC счита, че това нежелано събитие трябва да бъде включено в продуктовата информация на лекарствени продукти за перорално и парентерално приложение, съдържащи дексаметазон.

Поради това, с оглед на наличните данни за дексаметазон, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствени продукти, съдържащи дексаметазон (отделно от продуктите, разрешени по централизирана процедура), са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за дексаметазон (отделно от продуктите, разрешени по централизирана процедура) CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите)

продукт(и), съдържащ(и) дексаметазон (отделно от продуктите, разрешени по централизирана процедура), е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

СМДh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи дексаметазон (отделно от продуктите, разрешени по централизирана процедура), са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, СМДh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтрият текст е задраскан)

[Изменения само за лекарствените форми за очно приложение]

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

[Трябва да се добави предупреждение, както следва]

Синдром на Cushing и/или надбъбречна недостатъчност, свързани със системната абсорбция на дексаметазон за очно приложение, може да се появят след интензивна или продължителна непрекъсната терапия при предразположени пациенти, включително деца и пациенти, лекувани с инхибитори на СУРЗА4 (включително ритонавир и кобицистат). В такива случаи, лечението трябва да се спре чрез постепенно намаляване на дозата.

- Точка 4.5

[Трябва да се измени предупреждението, както следва]

Съвместното лечение с СУРЗА4 инхибитори (включително **ритонавир и кобицистат** съдържащи продукти): се очаква да увеличи риска от системни странични ефекти. Докладвани са случаи на синдром на Кушинг **могат да намалят клирънса на дексаметазон, което води до засилване на ефектите** и надбъбречна недостатъчност/Синдром на **Cushing**. Комбинацията трябва да се избягва, освен ако ползата надхвърля увеличаване на риска от системни кортикостероидни ефекти като в този случай пациентите трябва да бъдат проследявани за системни кортикостероидни ефекти.

- Точка 4.8

[Трябва да се добавят следните нежелани реакции в СОК „Нарушения на ендокринната система“ в категория „с неизвестна честота“]

Синдром на Cushing, надбъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)

Листовка

- Точка 2 Какво трябва да знаете преди да приемате X

Предупреждения и предпазни мерки:

[Трябва да се добави предупреждение, както следва]

Говорете с Вашия лекар, ако получите отичане и напъняване, предимно в областта на торса и лицето, тъй като обикновено това са първите прояви на синдром, наречен Синдром на Кушинг. След спиране на продължително или интензивно лечение с <продукт>, може да се развие потискане на функцията на надбъбречните жлези. Посъветвайте се с Вашия лекар преди да спрете лечението си по собствено желание. Тези рискове са особено важни при деца и пациенти, лекувани с лекарство, съдържащо ритонавир или кобицистат.

Други лекарства и X

[Трябва да се добави предупреждение, както следва]

Информирайте Вашия лекар, ако приемате ритонавир или кобицистат, тъй като това може да увеличи количеството на дексаметазон в кръвта.

- Точка 4 Възможни нежелани реакции

[Следните нежелани реакции трябва да се добавят в категория „с неизвестна честота“]

Хормонални проблеми: засилване на окосмяването по тялото (особено при жени), мускулна слабост и загуба на мускулна маса, лилави стрии по кожата, повишено кръвно налягане, нередовна или липсваща менструация, промяна в нивата на белтъчините и калция в организма, спиране на растежа при деца и младежи и отичане и напъняване в областта на торса и лицето (синдром на Кушинг) (вижте точка 2, “Предупреждения и предпазни мерки”)

[Изменения само за лекарствените форми за кожно приложение]

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

[Трябва да се добави предупреждение, както следва]

Синдром на Cushing и/или надбъбречна недостатъчност, свързани със системната абсорбция на дексаметазон за кожно приложение, може да се появят след интензивна или продължителна непрекъсната терапия на предразположени пациенти, включително деца и пациенти, лекувани с инхибитори на СУРЗА4 (включително ритонавир). В такива случаи, лечението трябва да се спре чрез постепенно намаляване на дозата.

- Точка 4.5

[Трябва да се добави предупреждение, както следва]

СУРЗА4 инхибитори (включително ритонавир): могат да намалят клирънса на дексаметазон, което води до засилване на ефектите и надбъбречна недостатъчност/Синдром на Cushing. Комбинацията трябва да се избягва, освен ако ползата надвишава увеличения риск от системни кортикостероидни ефекти, като в този случай пациентите трябва да бъдат проследявани за системни кортикостероидни ефекти.

- Точка 4.8

[Трябва да се добавят следните нежелани реакции в СОК „Нарушения на ендокринната система“ в категория „с неизвестна честота“]

Синдром на Cushing, надбъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)

Листовка

- Точка 2 Какво трябва да знаете преди да приемате X

Предупреждения и предпазни мерки:

[Трябва да се добави предупреждение, както следва]

Говорете с Вашия лекар, ако получите отичане и напъняване, предимно в областта на торса и лицето, тъй като обикновено това са първите прояви на синдром, наречен Синдром на Кушинг. След спиране на продължително или интензивно лечение с <продукт>, може да се развие потискане на функцията на надбъбречните жлези. Посъветвайте се с Вашия лекар преди да спрете лечението си по собствено желание. Тези рискове са особено важни при деца и пациенти, лекувани с лекарство, съдържащо ритонавир.

Други лекарства и X

[Трябва да се добави предупреждение, както следва]

Информирайте Вашия лекар, ако приемате ритонавир, тъй като това може да увеличи количеството на дексаметазон в кръвта.

- Точка 4 Възможни нежелани реакции

[Следните нежелани реакции трябва се добавят в категория „с неизвестна честота“]

Хормонални проблеми: засилване на окосмяването по тялото (особено при жени), мускулна слабост и загуба на мускулна маса, лилави стрии по кожата, повишено кръвно налягане, нередовна или липсваща менструация, промяна в нивата на белтъчините и калция в организма, спиране на растежа при деца и младежи и отичане и напълняване в областта на торса и лицето (синдром на Кушинг) (вижте точка 2, “Предупреждения и предпазни мерки”).

[Изменения само за лекарствените форми за перорално и парентерално приложение]
Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

[Трябва да се добави предупреждение, както следва]

От постмаркетинговия опит има съобщения за синдром на туморен разпад (TLS) при пациенти с малигнени хематологични заболявания след употребата на дексаметазон самостоятелно или в комбинация с други химиотерапевтични средства. Пациенти с висок риск от TLS, като пациенти с висока степен на пролиферация, с висок туморен товар и висока чувствителност към цитотоксични средства, трябва да бъдат внимателно проследявани и да бъдат предприети съответни предпазни мерки.

- Точка 4.8

[Трябва да се добавят следните нежелани реакции в СОК „Нарушения на очите“ в категория „с неизвестна честота“]

Хориоретинопатия

Листовка

- Точка 2 Какво трябва да знаете преди да приемате X

Предупреждения и предпазни мерки:

Трябва да информирате Вашия лекар, ако имате някое от следните състояния:

[Трябва да се добави предупреждение, както следва]

[...]

Симптоми на синдром на туморен разпад като мускулни крампи, мускулна слабост, обърканост, загуба на зрение или зрителни нарушения и задух, в случай че страдате от злокачествено хематологично заболяване.

[...]

- Точка 4 Възможни нежелани реакции

[Следните нежелани реакции трябва да се добавят в категория „с неизвестна честота“]

[...]

Зрителни нарушения, загуба на зрение

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	20 октомври 2016 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	4 декември 2016 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	2 февруари 2017 г.