

Annex I

**Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing
Authorisation(s)**

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for dextromethorphan, the scientific conclusions are as follows:

During the reporting period of this single assessment procedure, cases of drug abuse have been reported in adolescents and young adults, as well as in patients with a history of drug abuse. It was therefore considered that a warning should be introduced in the product information (PI) to recommend caution in this patient population.

Dextromethorphan is known to be metabolised by hepatic cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Drug interactions with dextromethorphan may potentially occur with drugs and herbal substances which interact with CYP2D6 either as substrates, inhibitors or inducers. During the period covered by this procedure, new information concerning the interaction of dextromethorphan with CYP2D6 has become available. It is recommended that caution is exercised in patients who are slow metabolizers of CYP2D6 or use CYP2D6 inhibitors. In addition, further information should be provided on the metabolism of dextromethorphan and on the increased risk for toxic effects when dextromethorphan is used concomitantly with CYP2D6 enzyme inhibitors.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSURs, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing dextromethorphan were warranted.

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

Grounds for the variation to the terms of the marketing authorisations

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

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing dextromethorphan 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 product(s)

Amendments to be included in the relevant sections of the Product Information (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike through~~)

Summary of Product Characteristics

Section 4.4:

The following warnings regarding abuse and interaction of dextromethorphan with CYP2D6 should be introduced in this section:

[...]

Cases of dextromethorphan abuse have been reported. Caution is particularly recommended for adolescents and young adults as well as in patients with a history of drug abuse or psychoactive substances.

[...]

Dextromethorphan is metabolised by hepatic cytochrome P450 2D6. The activity of this enzyme is genetically determined. About 10% of the general population are poor metabolisers of CYP2D6. Poor metabolisers and patients with concomitant use of CYP2D6 inhibitors may experience exaggerated and/or prolonged effects of dextromethorphan. Caution should therefore be exercised in patients who are slow metabolizers of CYP2D6 or use CYP2D6 inhibitors (see also section 4.5).

[...]

Section 4.5:

The below paragraph should be added in this section:

CYP2D6 inhibitors

Dextromethorphan is metabolized by CYP2D6 and has an extensive first-pass metabolism. Concomitant use of potent CYP2D6 enzyme inhibitors can increase the dextromethorphan concentrations in the body to levels multifold higher than normal. This increases the patient's risk for toxic effects of dextromethorphan (agitation, confusion, tremor, insomnia, diarrhoea and respiratory depression) and development of serotonin syndrome. Potent CYP2D6 enzyme inhibitors include fluoxetine, paroxetine, quinidine and terbinafine. In concomitant use with quinidine, plasma concentrations of dextromethorphan have increased up to 20-fold, which has increased the CNS adverse effects of the agent. Amiodarone, flecainide and propafenone, sertraline, bupropion, methadone, cinacalcet, haloperidol, perphenazine and thioridazine also have similar effects on the metabolism of dextromethorphan. If concomitant use of CYP2D6 inhibitors and dextromethorphan is necessary, the patient should be monitored and the dextromethorphan dose may need to be reduced.

[...]

Section 5.2

Metabolism

This section should read as follows:

Dextromethorphan undergoes rapid and extensive first-pass metabolism in the liver after oral administration. Genetically controlled O-demethylation (CYP2D6) is the main determinant of dextromethorphan pharmacokinetics in human volunteers.

It appears that there are distinct phenotypes for this oxidation process resulting in highly variable pharmacokinetics between subjects. Unmetabolised dextromethorphan, together with the three demethylated morphinan metabolites dextrorphan (also known as 3-hydroxy-N-methylmorphinan), 3- hydroxymorphinan and 3-methoxymorphinan have been identified as conjugated products in the urine.

Dextrorphan, which also has antitussive action, is the main metabolite. In some individuals metabolism proceeds more slowly and unchanged dextromethorphan predominates in the blood and urine.

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of this position

Adoption of CMDh position:	July 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the position:	3 September 2016
Implementation of the position by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	2 November 2016

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 декстрометорфан, научните заключения са, както следва:

По време на отчетния период за тази процедура на единна оценка се съобщава за случаи на злоупотреба с лекарството при юноши и млади възрастни, както и при пациенти с анамнеза за злоупотреба с лекарства. Поради това се счита, че трябва да се включи предупреждение в продуктовата информация (ПИ), което да препоръчва повишено внимание при тази популация пациенти.

Известно е, че декстрометорфан се метаболизира чрез чернодробния цитохром P450 2D6 (CYP2D6). Потенциално могат да възникнат лекарствени взаимодействия на декстрометорфан с лекарства и вещества от растителен произход, които взаимодействат с CYP2D6 като субстрати, инхибитори или индуктори. По време на обхванатия от тази процедура период е получена нова информация относно взаимодействието на декстрометорфан с CYP2D6. Препоръчва се повишено внимание при пациенти, които са бавни метаболитатори на CYP2D6 или използват CYP2D6 инхибитори. Освен това трябва да се предостави допълнителна информация относно метаболизма на декстрометорфан и повишения риск от токсични ефекти, когато декстрометорфан се използва едновременно с CYP2D6 ензимни инхибитори.

Следователно, с оглед на данните, представени в прегледаните ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи декстрометорфан, са оправдани.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

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

CMDh 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 декстрометорфан, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh 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~~)

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.4:

В тази точка трябва да бъдат включени следните предупреждения относно злоупотребата и взаимодействието на декстрометорфан с CYP2D6:

[...]

Съобщени са случаи на злоупотреба с декстрометорфан. Препоръчва се повишено внимание, особено при юноши и млади възрастни, както и при пациенти с анамнеза за злоупотреба с лекарства или психоактивни вещества.

[...]

Декстрометорфан се метаболизира чрез чернодробния цитохром P450 2D6. Активността на този ензим е генетично обусловена. Около 10% от общата популация са бавни метаболитори на CYP2D6. Бавните метаболитори и пациентите със съпътстваща употреба на CYP2D6 инхибитори може да получат засилени и/или удължени ефекти на декстрометорфан. Поради това е необходимо повишено внимание при пациенти, които са бавни метаболитори на CYP2D6 или използват CYP2D6 инхибитори (вж. също точка 4.5).

[...]

Точка 4.5:

В тази точка трябва да се добави следният параграф:

CYP2D6 инхибитори

Декстрометорфан се метаболизира чрез CYP2D6 във висока степен при първо преминаване. Съпътстващата употреба с мощни CYP2D6 ензимни инхибитори може да повиши концентрациите на декстрометорфан в организма до нива, които са многократно по-високи от нормалните. Това повишава риска на пациентите от токсични ефекти на декстрометорфан (ажитация, обърканост, тремор, безсъние, диария и потискане на дишането) и развитие на серотонинов синдром. Мощните CYP2D6 ензимни инхибитори включват флуоксетин, пароксетин, хинидин и тербинафин. При съпътстваща употреба с хинидин плазмените концентрации на декстрометорфан се повишават до 20 пъти, което увеличава неговите нежелани ефекти върху ЦНС. Амидарон, флекаинид и пропafenон, сертралин, бупропион, метадон, цинакалцет, халоперидол, перфеназин и тиоридазин също имат подобни ефекти върху метаболизма на декстрометорфан. Ако е необходима съпътстваща употреба на CYP2D6 инхибитори и декстрометорфан, пациентът трябва да се наблюдава и може да е необходимо намаляване на дозата на декстрометорфан.

[...]

Точка 5.2

Метаболизъм

Текстът на тази точка трябва да е следният:

Декстрометорфан се метаболизира бързо и във висока степен при първо преминаване през черния дроб след перорално приложение. Генетично контролираното O-

деметиране (CYP2D6) е основният определящ фактор на фармакокинетиката на декстрометорфан при здрави доброволци.

Изглежда, че има ясно разграничени фенотипи за този процес на окисление, което води до силно вариабилна фармакокинетика при участниците. Неметаболизиращият декстрометорфан заедно с три деметиранни морфинан-метаболита - декстрорфан (известен още като 3-хидрокси-N-метилморфинан), 3- хидроксиморфинан и 3-метоксиморфинан, са идентифицирани като конюгати в урината.

Декстрорфан, който притежава и антитусивно действие, е основният метаболит. При някои лица метаболизмът протича по-бавно и непромененият декстрометорфан преобладава в кръвта и урината.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	юли 2016 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	3 септември 2016 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	2 ноември 2016 г.

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

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

V průběhu období hodnoceném v tomto PSUR byly hlášeny případy zneužívání přípravku u dospívajících a mladých dospělých a u pacientů s užíváním drog v anamnéze. Bylo proto rozhodnuto, že do informací o přípravku (PI) bude zařazeno upozornění na nutnost zvláštní opatrnosti u této skupiny pacientů.

Je známo, že dextromethorfan je metabolizován jaterním cytochromem P450 2D6 (CYP2D6). Mohou se proto objevovat lékové interakce dextromethorfanu s léčivými přípravky a rostlinnými přípravky, které vstupují do interakce s cytochromem CYP2D6 jako substráty, inhibitory, nebo induktory. V období tohoto hodnocení se objevily nové informace týkající se interakcí dextromethorfanu s cytochromem CYP2D6. Pacienti, u kterých je známo, že jsou pomalí metabolizátoři cytochromu CYP2D6 nebo u pacientů užívajících inhibitory cytochromu CYP2D6 se doporučuje opatrnost při používání dextromethorfanu. V textu jsou dále doplněny další informace o metabolismu dextromethorfanu a o zvýšeném riziku vzniku toxických účinků při souběžném užívání dextromethorfanu a inhibitorů enzymu CYP2D6.

S ohledem na údaje předložené v hodnoceném PSUR došel výbor PRAC k závěru, že změny v informacích o léčivých přípravcích obsahujících dextromethorfan jsou opodstatněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se dextromethorfanu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících dextromethorfan zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem dextromethorfanu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.4:

Do této části je nutné zařadit následující varování týkající se zneužití a interakcí dextromethorfanu s CYP2D6:

[...]

Byly hlášeny případy zneužití dextromethorfanu. Zvláštní opatrnost se doporučuje zejména u dospívajících a mladých dospělých, jakož i u pacientů s užíváním drog nebo psychoaktivních látek v anamnéze.

[...]

Dextromethorfan se metabolizuje cestou jaterního cytochromu P450 2D6. Aktivita tohoto enzymu je geneticky podmíněná. Přibližně 10 % obecné populace jsou pomalí metabolizátoři CYP2D6. U pomalých metabolizátorů a pacientů souběžně užívajících inhibitory CYP2D6 se může objevit výraznější a/nebo prodloužený účinek dextromethorfanu. U pomalých metabolizátorů CYP2D6 nebo u pacientů užívajících inhibitory CYP2D6 je proto nutné postupovat opatrně (viz také bod 4.5).

[...]

Bod 4.5:

Do tohoto bodu je nutné přidat následující odstavec:

Inhibitory CYP2D6

Dextromethorfan se metabolizuje CYP2D6 a vykazuje výrazný first-pass metabolismus. Souběžné užívání silných inhibitorů enzymu CYP2D6 může zvýšit koncentraci dextromethorfanu v těle na několiknásobek normálních hodnot. To zvyšuje u pacientů riziko toxických účinků dextromethorfanu (agitovanost, zmatenost, tremor, insomnie, průjem a respirační deprese) a vzniku serotoninového syndromu. Mezi silné inhibitory enzymu CYP2D6 patří fluoxetin, paroxetin, chinidin a terbinafin. Při souběžném užívání s chinidinem se plazmatické koncentrace dextromethorfanu zvýšily až 20krát, což zvyšuje nežádoucí účinky přípravku na CNS. Amiodaron, flekainid a propafenon, sertralín, bupropion, methadon, cinakalcet, haloperidol, perfenazin a thioridazin mají také podobné účinky na metabolismus dextromethorfanu. Je-li nutné souběžné užívání inhibitorů CYP2D6 a dextromethorfanu, je potřeba pacienta monitorovat a v případě nutnosti snížit dávku dextromethorfanu.

[...]

Bod 5.2

Metabolismus

Tento bod musí mít následující znění:

Po perorálním podání podstupuje dextromethorfan rychlý a rozsáhlý first-pass metabolismus v játrech. Hlavním určujícím faktorem farmakokinetiky dextromethorfanu u lidských dobrovolníků je geneticky řízená O-demethylace (CYD2D6).

Zdá se, že existují odlišné fenotypy tohoto oxidačního procesu, které mají u různých osob za následek vysoce proměnlivou farmakokinetiku. Nemetabolizovaný dextromethorfan a tři demetylované morfinanové metabolity dextrorfan (také známý jako 3-hydroxy-N-metylmorfinan), 3-hydroxymorfinan a 3-metoxymorfinan byly identifikovány jako konjugáty v moči.

Hlavní metabolit je dextrorfan, který také působí jako antitusikum. U některých osob metabolismus postupuje pomaleji a v krvi a moči převládá nezměněný dextromethorfan.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v červenci 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	3. září 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	2. listopadu 2016

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for dextromethorphan blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

Under rapporteringsperioden for denne enkelte vurderingsprocedure er der blevet indberettet tilfælde af stofmisbrug hos unge og unge voksne samt hos patienter med en anamnese med stofmisbrug. Det blev derfor overvejet at indføre en advarsel i produktinformationen (PI) for at anbefale forsigtighed i denne patientpopulation.

Dextromethorphan er kendt for at metaboliseres af leverens cytochrom P450 2D6 (CYP2D6). Lægemiddelinteraktioner med dextromethorphan kan potentielt forekomme med lægemidler og plantestoffer, som interagerer med CYP2D6 enten som substrater, inhibitorer eller induktorer. I løbet af den periode, som var omfattet af denne procedure, er nye oplysninger vedrørende interaktionen af dextromethorphan med CYP2D6 blevet tilgængelige. Det anbefales, at der udvises forsigtighed hos patienter, som metaboliserer CYP2D6 langsomt eller benytter CYP2D6-inhibitorer. Derudover skal der gives yderligere oplysninger om metabolismen af dextromethorphan og om den øgede risiko for toksiske virkninger, når dextromethorphan benyttes samtidigt med CYP2D6-enzyminhibitorer.

I lyset af de data, som præsenteres i de reviderede PSUR'er, mente PRAC derfor, at ændringer af produktinformationen for medicinske produkter, som indeholder dextromethorphan, var berettigede.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for dextromethorphan er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for de lægemidler, der indeholder dextromethorphan, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse for produkter, som er omfattet af denne enkelte PSUR-vurdering, bør ændres. I det omfang andre lægemidler, som indeholder dextromethorphan, i øjeblikket er godkendt i EU eller underlægges fremtidige godkendelsesprocedurer i EU, anbefaler CMDh, at de pågældende markedsføringstilladelse ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

Punkt 4.4:

Følgende advarsler vedrørende misbrug og interaktion af dextromethorphan med CYP2D6 skal indføres i dette punkt:

[...]

Der er blevet indberettet tilfælde af dextromethorphan-misbrug. Forsigtighed anbefales i særdeleshed hos unge og unge voksne samt hos patienter med en anamnese med stofmisbrug eller psykoaktive substanser.

[...]

Dextromethorphan metaboliseres af leverens cytochrom P450 2D6. Aktiviteten af dette enzym er genetisk bestemt. Omkring 10 % af den almene befolkning metaboliserer CYP2D6 dårligt. Personer, som metaboliserer dårligt, og patienter med samtidig brug af CYP2D6-inhibitorer kan opleve kraftige og/eller forlængede virkninger af dextromethorphan. Der skal derfor udvises forsigtighed hos patienter, som metaboliserer CYP2D6 langsomt eller benytter CYP2D6-inhibitorer (se desuden pkt. 4.5).

[...]

Punkt 4.5:

Nedenstående afsnit skal føjes til dette punkt:

CYP2D6-inhibitorer

Dextromethorphan metaboliseres af CYP2D6 og har en ekstensiv førstepassage-metabolisme. Samtidig brug af potente CYP2D6-enzyminhibitorer kan forøge dextromethorphan-koncentrationerne i kroppen til niveauer, som er flere gange højere end normalt. Dette forøger patientens risiko for toksiske effekter af dextromethorphan (agitation, konfusion, tremor, insomnia, diarré og respirationsdepression) og udvikling af serotonin syndrom. Potente CYP2D6-enzyminhibitorer omfatter fluoxetin, paroxetin, quinidin og terbinafin. Ved samtidig brug med quinidin er plasmakoncentrationer af dextromethorphan steget op til 20 gange, hvilket har forøget stoffets CNS-bivirkninger. Amiodaron, flecainid og propafenon, sertralin, bupropion, metadon, cinacalcet, haloperidol, perphenazin og thioridazin har også lignende virkninger på metabolismen af dextromethorphan. Hvis samtidig brug af CYP2D6-inhibitorer og dextromethorphan er nødvendig, skal patienten overvåges og det kan være påkrævet at reducere dextromethorphan-dosen.

[...]

Punkt 5.2

Metabolisme

Dette punkt skal indeholde følgende:

Dextromethorphan undergår hurtig og ekstensiv førstepassage-metabolisme i leveren efter oral administration. Genetisk kontrolleret O-demetylering (CYD2D6) er hoveddeterminanten for dextromethorphanens farmakokinetik hos frivillige forsøgspersoner.

Der synes at være forskellige fænotyper for denne oxideringsproces, hvilket medfører en yderst variable farmakokinetik fra den ene forsøgsperson til den anden. Ikke-metaboliseret dextromethorphan er, sammen med de tre demetylerede morphinan-metabolitter dextrorphan (også kendt som 3-hydroxy-N-methylmorphinan), 3-hydroxymorphinan og 3-methoxymorphinan, blevet identificeret som konjugerede produkter i urinen.

Dextrorphan, som desuden har en hostestillende virkning, er hovedmetabolitten. Hos visse individer foregår metabolismen langsommere, og uændret dextromethorphan dominerer i blodet og urinen.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	Juli 2016 CMDh-møde
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	3. september 2016
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	2. november 2016

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Dextromethorphan wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Während des Berichtszeitraums dieses Einzelbewertungsverfahrens wurden Fälle von Arzneimittelmisbrauch bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen sowie bei Patienten mit Arzneimittelmisbrauch in der Vorgeschichte gemeldet. Aus diesem Grund wurde in Betracht gezogen, die Produktinformation (PI) für das Arzneimittel durch einen Warnhinweis, dass bei dieser Patientenpopulation Vorsicht geboten ist, zu ergänzen.

Dextromethorphan wird bekanntermaßen über das Leber-Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) metabolisiert. Arzneimittelwechselwirkungen von Dextromethorphan mit Arzneimitteln und Kräuterpräparaten, die entweder Substrate, Inhibitoren oder Induktoren von CYP2D6 sind, sind möglich. Während des Zeitraums des Einzelbewertungsverfahrens wurden neue Angaben zu Wechselwirkungen von Dextromethorphan mit CYP2D6 bekannt. Vorsicht wird bei Patienten empfohlen, die langsame Metabolisierer von CYP2D6 sind oder CYP2D6-Hemmer anwenden. Außerdem sollten weitere Angaben zur Metabolisierung von Dextromethorphan und dem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen bei einer gleichzeitigen Anwendung von Dextromethorphan mit Inhibitoren des CYP2D6-Enzyms gemacht werden.

Unter Berücksichtigung der im Rahmen der PSUR-Prüfung vorgelegten Daten war der PRAC der Meinung, dass Änderungen der Produktinformationen zu Arzneimitteln, die Dextromethorphan enthalten, geboten seien.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Dextromethorphan der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Dextromethorphan enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Dextromethorphan enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4:

Folgende Warnhinweise zu Missbrauch und Wechselwirkungen von Dextromethorphan mit CYP2D6 sind in diesem Abschnitt hinzuzufügen:

[...]

Über Fälle von Missbrauch von Dextromethorphan wurde berichtet. Vorsicht ist insbesondere geboten bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen sowie bei Patienten mit Arzneimittelmisbrauch oder Verwendung psychoaktiver Substanzen in der Vorgeschichte.

[...]

Dextromethorphan wird über das Leber-Cytochrom P450 2D6 metabolisiert. Die Aktivität dieses Enzyms ist genetisch bedingt. Etwa 10 % der Allgemeinbevölkerung sind langsame Metabolisierer von CYP2D6. Bei langsamen Metabolisierern und Patienten mit gleichzeitiger Anwendung von CYP2D6-Inhibitoren kann es zu einer übermäßig starken und/oder verlängerten Wirkung von Dextromethorphan kommen. Bei langsamen Metabolisierern von CYP2D6 oder Verwendung von CYP2D6-Inhibitoren ist somit Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.5).

[...]

Abschnitt 4.5:

Diesem Abschnitt ist der folgende Absatz hinzuzufügen:

CYP2D6-Inhibitoren

Dextromethorphan wird im Rahmen eines extensiven First-Pass-Effekts über CYP2D6 metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwendung potenter Inhibitoren des CYP2D6-Enzyms kann es zu erhöhten Konzentrationen von Dextromethorphan auf das Mehrfache des normalen Spiegels im Körper kommen. Dadurch erhöht sich das Risiko für Nebenwirkungen von Dextromethorphan (Erregungszustände, Verwirrtheit, Tremor, Schlaflosigkeit, Diarrhoe und Atemdepression) sowie die Entwicklung eines Serotonin-Syndroms. Potente Inhibitoren des CYP2D6-Enzyms sind Fluoxetin, Paroxetin, Chinidin und Terbinafin. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Chinidin wurden Plasmakonzentrationen von Dextromethorphan gemessen, die um das 20-fache erhöht waren. Dadurch erhöhten sich die Nebenwirkungen auf das Zentralnervensystem durch den Wirkstoff. Amiodaron, Flecainid und Propafenon, Sertralin, Bupropion, Methadon, Cinacalcet, Haloperidol, Perphenazin und Thioridazin haben ähnliche Wirkungen auf die Metabolisierung von Dextromethorphan. Falls eine gleichzeitige Anwendung von CYP2D6-Hemmern und Dextromethorphan erforderlich ist, sollte der Patient überwacht und die Dextromethorphan-Dosis bei Bedarf gesenkt werden.

[...]

Abschnitt 5.2

Metabolisierung

Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten:

Nach einer Einnahme über den Mund durchläuft Dextromethorphan einen schnellen und extensiven First-Pass-Effekt in der Leber. Eine genetisch bedingte O-Demethylierung (CYD2D6)

war die wichtigste Determinante der Pharmakokinetik von Dextromethorphan bei gesunden Freiwilligen.

Offenbar gibt es für diesen Oxidationsprozess sehr individuelle Phänotypen, sodass es bei verschiedenen Personen zu einer sehr stark variierenden Pharmakokinetik kommt.

Unmetabolisiertes Dextromethorphan sowie die drei demethylierten Morphinan-Metaboliten Dextrorphan (auch als 3-hydroxy-N-Methylmorphinan bezeichnet), 3-Hydroxymorphinan und 3-Methoxymorphinan werden als konjugierte Produkte im Urin ausgeschieden.

Dextrorphan, das ebenfalls eine hustenstillende Wirkung hat, ist der Hauptmetabolit. Manche Personen weisen einen langsameren Stoffwechsel auf. Hier wird vor allem unverändertes Dextromethorphan in Blut und Urin nachgewiesen.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juli 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	03.09.2016
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	02.11.2016

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 δεξτρομεθορφάνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς της παρούσας διαδικασίας μεμονωμένης αξιολόγησης, έχουν αναφερθεί περιστατικά κατάχρησης ουσιών σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες, καθώς επίσης και σε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης ουσιών. Συνεπώς, θεωρήθηκε ότι στις πληροφορίες του προϊόντος (PI) θα πρέπει να εισαχθεί μια προειδοποίηση που να συστήνει προσοχή σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

Η δεξτρομεθορφάνη είναι γνωστό ότι μεταβολίζεται από το ηπατικό κυτόχρωμα P450 2D6 (CYP2D6). Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με τη δεξτρομεθορφάνη μπορεί δυνητικά να παρουσιαστούν με φάρμακα και φυτικές ουσίες που αλληλεπιδρούν με το CYP2D6 ως υποστρώματα, αναστολείς ή επαγωγείς. Κατά τη διάρκεια της περιόδου που καλύπτεται από αυτήν τη διαδικασία, έχουν καταστεί διαθέσιμες νέες πληροφορίες σχετικά με την αλληλεπίδραση της δεξτρομεθορφάνης με το CYP2D6. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με αργό μεταβολισμό μέσω του CYP2D6 ή σε ασθενείς που χρησιμοποιούν αναστολείς του CYP2D6. Επιπλέον, θα πρέπει να παρασχεθούν πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τον μεταβολισμό της δεξτρομεθορφάνης και τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης τοξικών επιδράσεων κατά την ταυτόχρονη χρήση δεξτρομεθορφάνης με αναστολείς του ενζύμου CYP2D6.

Επομένως, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρουσιάζονται στις εξετασθείσες ΕΠΠΑ, η PRAC θεώρησε τις αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξτρομεθορφάνη 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 δεξτρομεθορφάνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξτρομεθορφάνη 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 δεξτρομεθορφάνη 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 διαγράφη)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.4:

Οι παρακάτω προειδοποιήσεις που αφορούν την κατάχρηση και την αλληλεπίδραση της δεξτρομεθορφάνης με το CYP2D6 θα πρέπει να εισαχθούν σε αυτή την παράγραφο:

[...]

Έχουν αναφερθεί περιστατικά κατάχρησης της δεξτρομεθορφάνης. Συνιστάται προσοχή ιδιαίτερα σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες, καθώς επίσης και σε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης ουσιών ή ψυχοτρόπων ουσιών.

[...]

Η δεξτρομεθορφάνη μεταβολίζεται από το ηπατικό κυτόχρωμα P450 2D6. Η δραστηριότητα αυτού του ενζύμου είναι γενετικά καθορισμένη. Περίπου το 10% του γενικού πληθυσμού παρουσιάζει πτωχό μεταβολισμό μέσω του CYP2D6. Τα άτομα με πτωχό μεταβολισμό και οι ασθενείς που χρησιμοποιούν ταυτόχρονα αναστολείς του CYP2D6 μπορεί να παρουσιάσουν υπερβολικές ή/και παρατεταμένες επιδράσεις της δεξτρομεθορφάνης. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με αργό μεταβολισμό μέσω του CYP2D6 ή σε ασθενείς που χρησιμοποιούν αναστολείς του CYP2D6 (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

[...]

Παράγραφος 4.5:

Η παρακάτω παράγραφος θα πρέπει να προστεθεί σε αυτή την παράγραφο:

Αναστολείς του CYP2D6

Η δεξτρομεθορφάνη μεταβολίζεται από το CYP2D6 και παρουσιάζει εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου. Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του ενζύμου CYP2D6 μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της δεξτρομεθορφάνης στον οργανισμό σε επίπεδα πολλές φορές υψηλότερα από το φυσιολογικό. Αυτό αυξάνει για τον ασθενή τον κίνδυνο εμφάνισης τοξικών επιδράσεων της δεξτρομεθορφάνης (διέγερση, σύγχυση, τρόμος, αϋπνία, διάρροια και αναπνευστική καταστολή) και ανάπτυξης συνδρόμου σεροτονίνης. Στους ισχυρούς αναστολείς του ενζύμου CYP2D6 συγκαταλέγονται η φλουοξετίνη, η παροξετίνη, η κινιδίνη και η τερβιναφίνη. Κατά την ταυτόχρονη χρήση με κινιδίνη, οι συγκεντρώσεις της δεξτρομεθορφάνης στο πλάσμα έχουν παρουσιάσει αύξηση έως και κατά 20 φορές, γεγονός που έχει αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του παράγοντα στο ΚΝΣ. Η αμιοδαρόνη, η φλεκαϊνίδη και η προπαφαινόνη, η σερτραλίνη, η βουπροπιόνη, η μεθαδόνη, η σινακαλσέτη, η αλοπεριδόλη, η περφαιναζίνη και η θειοριδαζίνη έχουν επίσης παρόμοιες επιδράσεις στον μεταβολισμό της δεξτρομεθορφάνης. Εάν είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του CYP2D6 και δεξτρομεθορφάνης, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται και η δόση της δεξτρομεθορφάνης ενδέχεται να χρειαστεί να μειωθεί.

[...]

Παράγραφος 5.2

Μεταβολισμός

Αυτή η παράγραφος θα πρέπει να διατυπωθεί ως εξής:

Η δεξτρομεθορφάνη παρουσιάζει ταχύ και εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου στο ήπαρ, μετά από χορήγηση από του στόματος. Η γενετικά ελεγχόμενη Ο-απομεθυλίωση (CYD2D6) είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής της δεξτρομεθορφάνης σε ανθρώπους εθελοντές.

Φαίνεται ότι υπάρχουν διακριτοί φαινότυποι για αυτήν τη διαδικασία οξείδωσης, με αποτέλεσμα εξαιρετικά κυμαινόμενη φαρμακοκινητική μεταξύ ατόμων. Η μη μεταβολισμένη δεξτρομεθορφάνη, μαζί με τους τρεις απομεθυλιωμένους μεταβολίτες της μορφινάνης, τη δεξτρορφάνη (επίσης γνωστή ως 3-υδροξυ-N-μεθυλομορφινάνη), την 3- υδροξυμορφινάνη και την 3-μεθοξυμορφινάνη, έχουν αναγνωρισθεί ως συζευγμένα προϊόντα στα ούρα.

Η δεξτρορφάνη, η οποία έχει επίσης και αντιβηχική δράση, είναι ο κύριος μεταβολίτης. Σε ορισμένα άτομα, ο μεταβολισμός προχωρά πιο αργά και η αμετάβλητη δεξτρομεθορφάνη κυριαρχεί στο αίμα και στα ούρα.

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh, Ιούλιος 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	3 Σεπτεμβρίου 2016
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	2 Νοεμβρίου 2016

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) 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 (IPS) para el dextrometorfano, las conclusiones científicas son las siguientes:

Durante el período de referencia de este procedimiento de evaluación único se han notificado casos de abuso de drogas en adolescentes y adultos jóvenes, así como en pacientes con antecedentes de abuso de drogas. Por lo tanto, se consideró que se debía incorporar una advertencia a la información del producto (IP) para recomendar precaución en esta población de pacientes.

Se sabe que el dextrometorfano se metaboliza por el citocromo hepático P450 2D6 (CYP2D6). Pueden presentarse posibles interacciones medicamentosas con el dextrometorfano si se administra junto con otros medicamentos y plantas medicinales que interactúan con CYP2D6, ya sea como sustratos, inhibidores o inductores. Durante el período que abarca este procedimiento, se ha obtenido nueva información relativa a la interacción del dextrometorfano con CYP2D6. Se recomienda precaución en los pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2D6 o usan inhibidores de CYP2D6. Además, se deberá proporcionar información adicional sobre el metabolismo del dextrometorfano y el aumento del riesgo de padecer efectos tóxicos cuando el dextrometorfano se usa de forma concomitante con inhibidores de la enzima CYP2D6.

Por lo tanto, en vista de los datos presentados en los IPS revisados, el PRAC consideró que los cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen dextrometorfano estaban justificados.

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

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para el dextrometorfano, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) dextrometorfano no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/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 dextrometorfano y que están 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 el los medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del Producto
(texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

Sección 4.4:

Las siguientes advertencias sobre el abuso y la interacción del dextrometorfano con CYP2D6 deben incorporarse a esta sección:

[...]

Se han notificado casos de consumo excesivo de dextrometorfano. Se recomienda especial precaución en adolescentes y adultos jóvenes, así como en pacientes con antecedentes de abuso de drogas o sustancias psicoactivas.

[...]

El dextrometorfano se metaboliza por el citocromo hepático P450 2D6. La actividad de esta enzima está determinada genéticamente. Alrededor del 10 % de la población general son metabolizadores lentos de CYP2D6. Los metabolizadores lentos y los pacientes que usen inhibidores de CYP2D6 de forma concomitante pueden experimentar efectos del dextrometorfano aumentados o prolongados. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2D6 o usan inhibidores de CYP2D6 (ver también la sección 4.5).

[...]

Sección 4.5:

El párrafo siguiente debe añadirse en esta sección:

Inhibidores de CYP2D6

El dextrometorfano se metaboliza por el CYP2D6 y tiene un elevado metabolismo de primer paso . El uso concomitante de inhibidores potentes de la enzima CYP2D6 puede aumentar las concentraciones de dextrometorfano en el cuerpo a niveles varias veces por encima de lo normal. Esto aumenta el riesgo del paciente de padecer efectos tóxicos del dextrometorfano (agitación, confusión, temblor, insomnio, diarrea y depresión respiratoria) y síndrome serotoninérgico. La fluoxetina, paroxetina, quinidina y terbinafina son inhibidores potentes de la enzima CYP2D6. Las concentraciones plasmáticas del dextrometorfano aumentan hasta 20 veces con el uso concomitante de quinidina, lo que incrementa los efectos adversos del medicamento en el SNC. La amiodarona, flecaínida, propafenona, sertralina, bupropión, metadona, cinacalcet, haloperidol, perfenazina y tioridazina también tienen efectos similares en el metabolismo del dextrometorfano. Si es necesario el uso concomitante de inhibidores de CYP2D6 y dextrometorfano, el paciente debe ser controlado y puede ser necesario reducir la dosis de dextrometorfano.

[...]

Sección 5.2

Metabolismo

Esta sección se debe formular de la siguiente manera:

El dextrometorfano sufre un rápido y extenso metabolismo de primer paso en el hígado después de la administración oral. La O-desmetilación (CYD2D6) está determinada genéticamente y es el principal factor de la farmacocinética del dextrometorfano en voluntarios humanos.

Parece que hay distintos fenotipos para este proceso de oxidación, lo que da lugar a una farmacocinética muy variable entre los pacientes. El dextrometorfano no metabolizado, junto

con los tres metabolitos morfínicos desmetilados, el dextrorfano (también conocido como 3-hidroxi-N-metilmorfínicano), el 3-hidroxi-morfínicano y el 3-metoxi-morfínicano, han sido identificados como productos conjugados en la orina.

El dextrorfano, que también tiene acción antitusiva, es el metabolito principal. En algunos individuos, el metabolismo transcurre más lentamente y el dextrometorfano inalterado predomina en la sangre y la orina.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de julio de 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	03/09/2016
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	02/11/2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet dekstrometorfaani perioodilise ohutusuande (perioodiliste ohutusuannete) kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Selle ühekordse hindamismenetluse teavitusperioodi jooksul teatati ravimite kuritarvitamise juhtudest noorukite ja noorte täiskasvanute seas, aga ka ravimite kuritarvitamise anamneesiga patsientidel. Seetõttu leiti, et pakendi infolehte (PI) tuleb lisada hoiatus, mis soovib olla ettevaatlik selles patsientide populatsioonis.

Dekstrometorfaan metaboliseeritakse teadaolevalt maksa tsütokroomi P450 2D6 (CYP2D6) vahendusel. Ravimite koostoimed iga võivad tekkida ravimite ja taimsete preparaatidega, mis mõjutavad tsütokroomi CYP2D6 kas substraatide, inhibiitorite või indutseerijadena. Käesoleva menetluse käigus tuvastati uut teavet dekstrometorfaani ja CYP2D6 koostoime kohta. Soovitav on olla ettevaatlik patsientidel, kelle CYP2D6 metabolism on aeglane või kes kasutavad CYP2D6 inhibiitoreid. Lisaks tuleb anda täiendavat teavet dekstrometorfaani metabolismi kohta ja toksilise toime riski suurenemise kohta dekstrometorfaani kasutamisel samaaegselt CYP2D6 ensüümi inhibiitoritega.

Seetõttu, arvestades läbivaadatud perioodilistes ohutusuannetes esitatud andmetega, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et muutused dekstrometorfaani sisaldavate ravimpreparaatide pakendi infolehtedel on õigustatud.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Dekstrometorfaani kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm arvamusel, et dekstrometorfaani sisaldava(te) ravimi(te) kasu/riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusuande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele dekstrometorfaani sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.4

Sellesse lõiku tuleb lisada järgmised hoiatused ravimi kuritarvitamise ja dekstrometorfaani ning CYP2D6 koostoime kohta.

[...]

Teatatud on dekstrometorfaani kuritarvitamise juhtudest. Eriti ettevaatlik tuleb olla noorukitel ja noortel täiskasvanutel, aga ka ravimite või psühhoaktiivsete ainete kuritarvitamise anamneesiga patsientidel.

[...]

Maksa tsütokroom P450 2D6 metaboliseerib dekstrometorfaani. Selle ensüümi aktiivsus on geneetiliselt kindlaks määratud. Umbes 10%-l elanikkonnast metaboliseerub CYP2D6 aeglaselt. Aeglase metabolismiga ning samaaegselt CYP2D6 inhibiitoreid kasutavatel patsientidel võib dekstrometorfaani toime tugevneda ja/või pikeneda. Seega tuleb olla ettevaatlik patsientidel, kellel on aeglane CYP2D6 metabolism või kes kasutavad CYP2D6 inhibiitoreid (vt ka lõik 4.5)

[...]

Lõik 4.5

Järgmine tekst tuleb lisada sellesse lõiku.

CYP2D6 inhibiitorid

Dekstrometorfaan metaboliseerub CYP2D6 vahendusel ning läbib ulatusliku esmase maksapassaži. Tugevate CYP2D6 inhibiitorite samaaegne kasutamine võib suurendada dekstrometorfaani sisaldust, mis võib viia normist mitmeid kordi suurema kontsentratsioonini organismis. See suurendab dekstrometorfaani toksilise toime (ärritus, segasusseisund, treemor, unetus, kõhulahtisus ja hingamispuudulikkus) ning serotoniinisündroomi tekkeriski patsientidel. Tugevad CYP2D6 ensüümi inhibiitorid on muu hulgas fluoksetiin, paroksetiin, kinidiin ja terbinafiin. Kinidiiniga kooskasutamisel on dekstrometorfaani plasma kontsentratsioon suurenenud kuni 20 korda, mis omakorda on suurendanud toimeaine kahjulikku mõju kesknärvisüsteemile. Ka amiodaroonil, flekainiidil, propafenoonil, sertraliinil, bupoprioonil, metadoonil, tsinakaltseedil, haloperidoolil, perfenasiinil ning tioridasiinil on sarnane mõju dekstrometorfaani metabolismile. Kui CYP2D6 inhibiitorite ja dekstrometorfaani samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb patsienti jälgida ning vajalikuks võib osutada dekstrometorfaani annuse vähendamine.

[...]

Lõik 5.2

Metabolism

See lõik peab olema sõnastatud järgmiselt.

Pärast suukaudset manustamist läbib dekstrometorfaan kiire ja ulatusliku esmase maksapassaži. Vabatahtlikel uuringus osalejatel on dekstrometorfaani farmakokineetika peamine tegur geneetiliselt kontrollitud O-demetülatsioon (CYD2D6).

Näib, et sellel oksüdatsiooniprotsessil on iseloomulikud fenotüübid, mis tingivad ulatuslikke erinevusi uuringus osalejate farmakokineetikas. Metaboliseerumata dekstrometorfaani koos kolme demetüleeritud morfinaani metaboliidi dekstrorfaani (tuntud ka kui 3-hüdroksü-N-metüülmorfinaan), 3-hüdroksümorfinaani ja 3-metoksümorfinaaniga on tuvastatud konjugeeritu kujul uriinis.

Dekstrorfaan, millel on ka köhavastane toime, on peamine metaboliit. Mõnel isikul metaboliseerub ravim aeglasemalt ja muutumata kujul dekstrometorfaani on veres ning uriinis rohkem.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma koosolek juulis 2016
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	03.09.2016
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	02.11.2016

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt dekstrometorfaania koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Tämän yksittäisen arviointiprosessin kattaman jakson aikana on raportoitu lääkkeen väärinkäyttötapauksia nuorilla, nuorilla aikuisilla ja lääkkeitä aiemmin väärinkäyttäneillä potilailla. Tämän johdosta katsottiin tarpeelliseksi lisätä valmistetietoihin varoitus, jossa suositellaan varovaisuutta tämän potilasryhmän hoidossa.

Dekstrometorfaanin tiedetään metaboloituvan maksassa sytokromi P450 2D6 (CYP2D6) -entsyymin välityksellä. Dekstrometorfaanilla voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden ja rohdosvalmisteiden kanssa, jotka toimivat CYP2D6-entsyymin substraatteina, estäjinä tai induktoreina. Tämän arviointiprosessin kattaman jakson aikana on saatu uutta tietoa dekstrometorfaanin yhteisvaikutuksesta CYP2D6:n kanssa. On suositeltavaa noudattaa varovaisuutta hoidettaessa potilaita, jotka ovat CYP2D6:n suhteen hitaita metaboloijia tai jotka käyttävät CYP2D6:n estäjiä. Lisäksi tulee antaa lisätietoa dekstrometorfaanin metaboliasta ja lisääntyneestä toksisten vaikutusten riskistä käytettäessä dekstrometorfaania yhdessä CYP2D6-entsyymin estäjien kanssa.

Ottaen huomioon arvioitujen määräaikaisten raporttien tiedot PRAC katsoi, että dekstrometorfaania sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin tehdyt muutokset olivat perusteltuja.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Dekstrometorfaania koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että dekstrometorfaania sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

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 dekstrometorfaania sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.4:

Seuraavat varoitukset dekstrometorfaanin väärinkäytöstä ja yhteisvaikutuksesta CYP2D6:n kanssa tulee lisätä tähän kohtaan:

[...]

Dekstrometorfaanin väärinkäyttötapauksia on raportoitu. Varovaisuutta suositellaan erityisesti hoidettaessa nuoria, nuoria aikuisia ja lääkkeitä tai psykoaktiivisia aineita aiemmin väärinkäyttäneitä potilaita.

[...]

Dekstrometorfaani metaboloituu maksan sytokromi P450 2D6 -entsyymin vaikutuksesta. Tämän entsyymin aktiivisuus määräytyy geneettisesti. Noin 10 % väestöstä on hitaita metaboloijia CYP2D6:n suhteen. Hitailta metaboloijilla ja potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti CYP2D6:n estäjiä, dekstrometorfaanin teho saattaa voimistua ja/tai kestää pidempään. Tämän vuoksi on suositeltavaa noudattaa erityistä varovaisuutta hoidettaessa potilaita, jotka ovat CYP2D6:n suhteen hitaita metabolojia tai jotka käyttävät CYP2D6:n estäjiä (ks. myös kohta 4.5).

[...]

Kohta 4.5:

Alla oleva kappale tulee lisätä tähän kohtaan:

CYP2D6:n estäjät

Dekstrometorfaani metaboloituu CYP2D6:n välityksellä ja sillä on merkittävä ensikierron metabolia. Voimakkaiden CYP2D6-entsyymin estäjien samanaikainen käyttö voi suurentaa elimistön dekstrometorfaanipitoisuuden useita kertoja tavanomaista korkeammaksi. Tämä lisää potilaan riskiä dekstrometorfaanin toksisille vaikutuksille (kiihtymys, sekavuus, vapina, unettomuus, ripuli ja hengityslama) ja serotoniinioireyhtymän kehittymiselle. Voimakkaita CYP2D6-entsyymin estäjiä ovat mm. fluoksetiini, paroksetiini, kinidiini ja terbinafiini. Samanaikaisessa käytössä kinidiinin kanssa dekstrometorfaanin pitoisuudet plasmassa ovat nousseet jopa 20-kertaisiksi, mikä on lisännyt dekstrometorfaanin keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia. Myös amidaronilla, flekainidilla ja propafenonilla, sertraliinilla, bupropionilla, metadonilla, sinakalseetilla, haloperidolilla, perfenatsiinilla ja tiordatsiinilla on samankaltainen vaikutus dekstrometorfaanin metaboliaan. Jos CYP2D6:n estäjien ja dekstrometorfaanin samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilasta tulee seurata ja dekstrometorfaanin annosta voidaan joutua pienentämään.

[...]

Kohta 5.2

Metabolia

Tämä kohta tulee kirjoittaa seuraavasti:

Suun kautta otettu dekstrometorfaani käy läpi nopean ja laajan ensikierron metabolian maksassa. Perinnöllisesti määräytyvä O-demetylaatio (CYD2D6) on pääasiallinen dekstrometorfaanin farmakokinetiikkaa määrittävä tekijä vapaaehtoisilla tutkittavilla.

Tälle oksidaatioprosessille näyttää olevan toisistaan erottuvia fenotyyppjeä, mikä johtaa suureen vaihteluun yksilöiden välisessä farmakokinetiikassa. Metaboloitumaton dekstrometorfaani yhdessä kolmen demetyloituneen morfinaanimetaboliitin (dekstrorfaani [tunnetaan myös 3-hydroksi-N-metyylimorfinaanina], 3-hydroksimorfinaani ja 3-metoksimorfinaani) kanssa on tunnistettu konjugaatteina virtsasta.

Dekstrorfaani, jolla on myös yskää hillitsevä vaikutus, on pääasiallinen metaboliitti. Joillakin yksilöillä metabolia etenee hitaammin ja verestä ja virtsasta löytyy hallitsevana muuttumatonta dekstrometorfaania.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous, heinäkuu 2016
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	3.9.2016
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	2.11.2016

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le dextrométhorphan, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Pendant la période ~~couverte par le~~ rapport de cette ~~seule~~ procédure d'évaluation individuelle, des cas d'abus ~~de consommation de médicaments~~ ~~médicaments~~ ont été rapportés chez des adolescents et de jeunes adultes, ainsi que chez des patients ayant des antécédents d'abus ~~de consommation médicamenteuse~~ ~~médicaments~~. Par conséquent, il a été jugé ~~qu'il apparaît nécessaire d'inclure une recommandation de prudence~~ dans l'information produit. ~~avertissement devait être inclus dans les informations sur le produit pour conseiller la prudence à cette population de patients.~~

Le dextrométhorphan est ~~connu pour être~~ métabolisé par le cytochrome hépatique P450 2D6 (CYP2D6). Des interactions médicamenteuses avec le dextrométhorphan peuvent survenir avec des médicaments ~~et~~ ~~ou~~ des substances ~~phytothérapeutiques~~ ~~de phytothérapie~~ qui interagissent avec le CYP2D6 ~~sous forme de substrats, ou d'inhibiteurs ou d'inducteurs du CYP2D6.~~ Pendant la période ~~couverte par cette procédure, de~~ ~~De~~ nouvelles informations concernant l'interaction du dextrométhorphan avec le CYP2D6 ~~sont apparues~~ ~~sont apportées à l'issue de la présente procédure.~~ Il est recommandé d'utiliser le médicament avec précaution chez les patients ~~qui sont des~~ métaboliseurs lents du CYP2D6 ou ~~qui prennent des~~ ~~consommateurs d'~~inhibiteurs du CYP2D6. Par ailleurs, ~~d'autres~~ ~~des~~ informations ~~doivent être communiquées sur~~ ~~supplémentaires~~ concernant le métabolisme du dextrométhorphan sont ajoutées. ~~et~~ ~~L'augmentation sur le~~ ~~du~~ risque ~~accru de~~ ~~survenue~~ d'effets ~~toxiques indésirables~~ lorsque le dextrométhorphan est utilisé ~~en concomitance administré de façon concomitante~~ avec des inhibiteurs du CYP2D6 ~~est également précisé.~~

Par conséquent, sur la base des données présentées dans les PSUR révisés, le PRAC a considéré qu'il était nécessaire de modifier les informations sur le produit des médicaments contenant du dextrométhorphan.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au dextrométhorphan, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant le dextrométhorphan demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant le dextrométhorphan sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de ~~futures~~ procédures d'autorisation dans l'UE ~~à l'avenir~~, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.4 :

Les mises en garde suivantes concernant l'abus et l'interaction du dextrométhorphan avec le CYP2D6 doivent être incluses dans cette rubrique :

[...]

Des cas d'abus de consommation de dextrométhorphan ont été rapportés. Le traitement doit s'effectuer avec précaution, La prudence est en particulier particulièrement recommandée chez les adolescents et les jeunes adultes, ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'abus médicamenteux de médicaments ou de substances psychoactives.

[...]

Le dextrométhorphan est métabolisé par le cytochrome hépatique P450 2D6. L'activité de cette enzyme est génétiquement déterminée. Environ 10 % de la population générale sont des métaboliseurs lents du CYP2D6. Les métaboliseurs lents et les patients qui utilisent en concomitance de façon concomitante des inhibiteurs du CYP2D6 peuvent présenter des effets exagérés exacerbés et/ou prolongés du dextrométhorphan. La prudence est donc de rigueur requise chez les patients qui sont des métaboliseurs lents du CYP2D6 ou qui prennent des consommant de façon concomitante des inhibiteurs du CYP2D6 (voir aussi rubrique 4.5).

[...]

Rubrique 4.5 :

Le paragraphe ci-dessous doit être ajouté dans cette rubrique :

Inhibiteurs du CYP2D6

Le dextrométhorphan est métabolisé par le CYP2D6 et a subit un métabolisme de premier passage important. L'utilisation concomitante de puissants d'inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP2D6 peut augmenter les concentrations sanguines de dextrométhorphan dans l'organisme à des niveaux plusieurs fois supérieurs à la normale. Cela augmente le Il en résulte une augmentation du risque du patient de souffrir des de survenue d'effets toxiques indésirables du dextrométhorphan (agitation, confusion, tremblements, insomnie, diarrhée et détresse respiratoire) et de développer d'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Les puissants inhibiteurs puissants de l'enzyme du CYP2D6 incluent la fluoxétine, la paroxétine, la quinidine et la terbinafine. En cas d'administration concomitante avec de la quinidine, les concentrations plasmatiques de dextrométhorphan ont augmenté jusqu'à 20 fois, ee qui a majoré les entraînant une augmentation de la survenue d'effets indésirables du dextrométhorphan sur le SNC au niveau du système nerveux central. L'amiodarone, le flécaïnide et la propafénone, la sertraline, le bupropion, la méthadone, le cinacalcet, l'halopéridol, la perphénazine et la thioridazine exercent également des effets similaires sur le métabolisme du dextrométhorphan. S'il est nécessaire d'utiliser des Si l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP2D6 et du dextrométhorphan en concomitance, ne peut être évitée, le patient doit être surveillé et il peut être nécessaire de diminuer la dose de dextrométhorphan. pourrait devoir être diminuée.

[...]

Rubrique 5.2

Métabolisme

Cette rubrique doit être comme suit :

Après administration par voie orale, le dextrométhorphan est soumis à subit un métabolisme de premier passage hépatique rapide et important dans le foie après administration par voie orale. L'O- Chez le volontaire sain la voie métabolique prédominante observée s'exerce par O-déméthylation au niveau du génétiquement contrôlée (CYD2D6 dont le niveau d'activité est fonction du génotype.) est le principal facteur déterminant de la pharmacocinétique du dextrométhorphan chez les volontaires humains.

Il apparaît qu'il existe Différents phénotypes pour ce processus d'oxydation ont été observés qui entraînent à l'origine d'une importante variabilité interindividuelle de la une pharmacocinétique hautement variable chez les sujets. Le dextrométhorphan non métabolisé, associé aux trois métabolites morphinanes déméthylés, le dextrorphan (également désigné connu sous l'appellation 3-hydroxy-N-méthylmorphinan), 3-hydroxymorphinan et 3-méthoxymorphinan ont été identifiés sous la forme de produits conjugués dans les urines.

Le dextrorphan, qui exerce également une action antitussive, est le principal métabolite. Chez certaines personnes, le Certains sujets présentent un métabolisme ralenti se fait plus lentement et conduisant à la présence prolongée de dextrométhorphan inchangé prédomine dans le sang et les urines.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de juillet 2016
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	03/09/2016
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	02/11/2016

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za deksmetorfan, znanstveni zaključci su sljedeći:

Tijekom izvještajnog razdoblja ovog postupka jedinstvene ocjene, slučajevi zlouporabe lijeka prijavljeni su kod adolescenata i mladih odraslih osoba, kao i kod bolesnika s anamnezom zlouporabe lijeka. Stoga se smatralo da je potrebno uvesti upozorenje u informacije o lijeku kako bi se preporučio oprez u ovoj populaciji bolesnika.

Poznato je da se deksmetorfan metabolizira jetrenim citokromom P450 2D6 (CYP2D6). Interakcije lijekova s deksmetorfanom mogu se potencijalno pojaviti s lijekovima i biljnim tvarima koje stupaju u interakciju s CYP2D6 bilo kao supstrati, inhibitori ili induktori. Tijekom razdoblja pokrivenog ovim postupkom, postale su dostupne nove informacije glede interakcije deksmetorfana s CYP2D6. Preporučuje se oprez kod bolesnika koji su spori metabolizatori CYP2D6 ili uzimaju inhibitore CYP2D6. Pored toga, potrebno je osigurati daljnje informacije o metabolizmu deksmetorfana i o povećanom riziku od toksičnih učinaka kada se deksmetorfan koristi istodobno s inhibitorima enzima CYP2D6.

Stoga, u pogledu podataka predstavljenih u pregledanim PSUR-evima, PRAC je smatrao da su izmjene u informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže deksmetorfan opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za deksmetorfan, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) deksmetorfan nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a 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 koji sadrže deksmetorfan trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~preertan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.4:

U ovaj dio treba uvesti sljedeća upozorenja o zlouporabi i interakciji dekstrometorfana s CYP2D6:

[...]

Prijavljeni su slučajevi zlouporabe dekstrometorfana. Posebice se preporučuje oprez za adolescente i mlade odrasle osobe kao i u bolesnika s anamnezom zlouporabe lijekova ili psihoaktivnih tvari.

[...]

Dekstrometorfan se metabolizira jetrenim citokromom P450 2D6. Aktivnost ovog enzima određuje se genetski. Otprilike 10% opće populacije su spori metabolizatori CYP2D6. Spori metabolizatori i bolesnici koji istodobno uzimaju inhibitore CYP2D6 mogu iskusiti prekomjerne i/ili produljene učinke dekstrometorfana. Stoga je potreban oprez u bolesnika koji su spori metabolizatori CYP2D6 ili uzimaju inhibitore CYP2D6 (vidjeti također dio 4.5).

[...]

Dio 4.5:

U ovaj dio treba dodati odlomak u nastavku:

Inhibitori CYP2D6

Dekstrometorfan se metabolizira putem CYP2D6 i podliježe opsežnom metabolizmu prvog prolaska. Istodobna primjena potentnog inhibitora enzima CYP2D6 može povećati koncentracije dekstrometorfana u tijelu do razina koje su višestruko više od normalnih. To povećava bolesnikov rizik od toksičnih učinaka dekstrometorfana (agitacija, konfuzija, tremor, nesаница, proljev i respiratorna depresija) i razvoja serotoninskog sindroma. Potentni inhibitori enzima CYP2D6 uključuju fluoksetin, paroksetin, kinidin i terbinafin. Kod istodobne primjene s kinidinom, plazmatske koncentracije dekstrometorfana povećane su za 20 puta što je povećalo nuspojave lijeka u SŽS-u. Amiodaron, flekainid i propafenon, sertralin, bupropion, metadon, sinakalcet, haloperidol, perfenazin i tioridazin također imaju slične učinke na metabolizam dekstrometorfana. Ako je potrebna istodobna primjena inhibitora CYP2D6 i dekstrometorfana, bolesnika treba nadzirati i dozu dekstrometorfana će možda biti potrebno smanjiti.

[...]

Dio 5.2

Metabolizam

Ovaj dio treba glasiti:

Dekstrometorfan podliježe ubrzanom i opsežnom metabolizmu prvog prolaska u jetri nakon peroralne primjene. Genetski kontrolirana O-demetilacija (CYP2D6) glavni je farmakokinetički proces dekstrometorfana kod ljudskih dobrovoljaca.

Čini se da postoje različiti fenotipovi za ovaj proces oksidacije što rezultira visoko varijabilnom farmakokinetikom između ispitanika. Nemetabolizirani dekstrometorfan, i tri demetilirana metabolita morfinana, dekstrorfan (poznatim također kao 3-hidroksi-N-metilmorfinan), 3-hidroksimorfinan i 3-metoksimorfinan identificirani su kao konjugirani produkti u mokraći.

Dekstrorfan koji također djeluje protiv kašlja je glavni metabolit. Kod nekih pojedinaca metabolizam je sporiji i nepromijenjeni dekstrometorfan prevladava u krvi i mokraći.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanka CMDh-a u srpnju 2016.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	3. rujna 2016.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	2. studenoga 2016.

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a dextrometorfánra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Az egységes értékelési eljárás beszámolási időszaka alatt gyógyszerrel való visszaélési eseteket jelentettek serdülők és fiatal felnőttek, valamint olyan betegek esetén, akik kórtörténetében szerepel gyógyszerabúzus. Ezért az a döntés született, hogy figyelmeztetést kell elhelyezni a kísérőiratokban az ebben a betegpopulációban óvatossággal történő alkalmazásra vonatkozóan.

A dextrometorfánról ismert, hogy a hepatikus citokróm P450 2D6 (CYP2D6) metabolizálja. A dextrometorfán és a CYP2D6-tal szubsztrátként, inhibitoroként vagy indukálószerként kölcsönhatásba lépő gyógyszerek és növényi anyagok között potenciálisan kölcsönhatások alakulhatnak ki. Az eljárás időszaka alatt a dextrometorfán CYP2D6-tal való kölcsönhatásával kapcsolatos új információk váltak elérhetővé. A CYP2D6-on lassan metabolizáló vagy CYP2D6-gátlókat szedő betegek esetén elővigyázatosság ajánlott. Emellett további információra van szükség a dextrometorfán metabolizálását, illetve azon toxikus esetek megemelkedett kockázatát illetően, amikor a dextrometorfánt CYP2D6 enzimgátlókkal együtt alkalmazzák.

Emiatt a PSUR-értékelésben bemutatott adatok alapján a PRAC úgy döntött, indokolt a dextrometorfánt tartalmazó gyógyszerek kísérőiratainak megváltoztatása.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A dextrometorfánra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a dextrometorfán hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, dextrometorfánt tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

<A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)>

Alkalmazási előírás

4.4 pont:

A következő, gyógyszerabúzusra és a dextrometorfán és CYP2D6 kölcsönhatására vonatkozó figyelmeztetéseket kell ebbe a pontba foglalni:

[...]

Dextrometorfánnal való visszaélési eseteket jelentettek. Óvatosság ajánlott különös tekintettel a serdülőkre, fiatal felnőttekre és azon betegekre nézve, akik kórtörténetében szerepel gyógyszerrel vagy pszichoaktív szerekkel való visszaélés.

[...]

A dextrometorfánt a hepatikus citokróm P450 2D6 metabolizálja. Az enzim aktivitása genetikailag meghatározott. A teljes népesség nagyjából 10%-a lassú CYP2D6 metabolizáló. A lassan metabolizáló és a dextrometorfánnal egyidejűleg CYP2D6-gátlót használó betegek a dextrometorfán fokozott és/vagy elhúzódo hatáseit tapasztalhatják. Ezért óvatosság ajánlott azon betegek esetén, akik lassú CYP2D6 metabolizálók vagy CYP2D6-gátlókat használnak (lásd a 4.5 pontot is).

[...]

4.5 pont:

Ehhez a ponthoz az alábbi bekezdést kell hozzáadni:

CYP2D6-gátlók

A dextrometorfánt a CYP2D6 metabolizálja, és first-pass metabolizmusa jelentős mértékű. Erős CYP2D6 enzimgátlók egyidejű használata a dextrometorfán szintjét a normál érték többszörösére növelheti a szervezetben. Ez az adott beteg esetében megnöveli a dextrometorfán toxikus hatásainak (nyugtalanág, zavartság, remegés, álmatlanság, hasmenés és légzésdepresszió) kockázatát és a szerotonin-szindróma kialakulásának esélyét. Az erős CYP2D6 enzimgátlók közé tartozik a fluoxetin, a paroxetin, a kinidin és a terbinafin. A kinidinnel való egyidejű alkalmazás során a dextrometorfán plazmakoncentrációja 20-szorosára emelkedett, ami súlyosbította a központi idegrendszert érintő mellékhatásokat. Az amiodaron, a flekainid, a propafenon, a szertralín, a bupropion, a metadon, a cinakalcet, a haloperidol, a perfenazin és a tioridazin hasonlóan hat a dextrometorfán metabolizmusára. Ha szükséges CYP2D6 enzimgátlók és a dextrometorfán egyidejű használata, a beteget meg kell figyelni, és a dextrometorfán adagját szükség esetén csökkenteni kell.

[...]

5.2 pont

Metabolizmus

Ez a pont a következőket tartalmazza:

A dextrometorfánt a máj gyorsan és nagy mértékben metabolizálja a szájon át történő alkalmazást követően. Humán önkéntesekben a dextrometorfán farmakokinetikájának fő meghatározója a genetikailag szabályozott O-demetiláció (CYP2D6) volt.

Kiderült, hogy ezen oxidációs folyamat tekintetében különböző fenotípusok léteznek, ami az alanyok között rendkívül változatos farmakokinetikát eredményez. A nem metabolizált dextrometorfán a három demetilált morfinán metabolittal, azaz a dextrometorfánnal (más néven 3-hidroxi-N-metilmorfinánnal), a 3-hidroximorfinánnal és a 3-metoximorfinánnal együtt konjugált terméként kimutatható a vizeletből.

A fő metabolit a köhögéscsillapító hatással szintén bíró dextrorfán. Bizonyos egyéneknél a metabolizmus lassabban megy végbe, így a vérben és a vizeletben a változatlan dextrometorfán van túlsúlyban.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2016. július CMDh ülés.
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. szeptember 3.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. november 2.

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir dexrómetorfan eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Á tilkynningatímabilinu við þetta staka matsferli hefur verið tilkynnt um lyfjamisnotkun hjá unglingum og ungum fullorðnum og einnig hjá sjúklingum með sögu um misnotkun lyfja. Því var talin þörf á viðvörun í lyfjaupplýsingunum til að mæla með því að varúðar sé gætt hjá þessum hópi sjúklinga.

Vitað er að dexrómetorfan umbrotnar fyrir tilstilli cýtókróms P450 2D6 (CYP2D6) í lifur. Milliverkun við dexrómetorfan getur komið fyrir með lyfjum og jurtalyfjum sem hafa milliverkun við CYP2D6 sem hvarfefni, hemlar eða örvar. Á þessu tímabili hafa komið fram nýjar upplýsingar um milliverkun dexrómetorfans við CYP2D6. Mælt er með því að varúðar sé gætt hjá sjúklingum með hæg CYP2D6 efnaskipti eða sem nota CYP2D6 hemla. Auk þess skal leggja til nánari upplýsingar um umbrot dexrómetorfans og um aukna hættu á eiturvefingun þegar dexrómetorfan er notað samhliða CYP2D6 ensímhemlum.

Í ljósi gagna sem fram koma í endurskoðuðu PSUR taldi PRAC að rétt væri að gera breytingar á lyfjaupplýsingum um lyf sem innihalda dexrómetorfan.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir dexrómetorfan telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfjum, sem innihalda dexrómetorfan, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda dexrómetorfan og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

Kafla 4.4:

Bæta skal við þennan kafla eftirfarandi viðvörðun um misnotkun og milliverkum dextrómetorfans við CYP2D6:

[...]

Tilvik um misnotkun dextrómetorfans hafa verið tilkynnt. Sérstaklega er mælt með því að varúðar sé gætt hjá unglingum og ungum fullorðnum og hjá sjúklingum með sögu um misnotkun lyfja eða geðvirkra efna.

[...]

Dextrómetorfan umbrotnar fyrir tilstilli cýtókróms P450 2D6 í lifur. Virkni þessa ensíms ræðst af erfðum. Hjá um 10% almennings umbrotnar CYP2D6 hægt. Þeir sem eru með hæg umbrot eða sjúklingar sem nota CYP2D6 hemla samhliða geta fundið fyrir ýktum og/eða langvarandi áhrifum dextrómetorfans. Því skal gæta varúðar hjá sjúklingum með hæg efnaskipti með CYP2D6 eða sem nota CYP2D6 hemla (sjá einnig kafla 4.5).

[...]

Kafla 4.5:

Bæta skal næstu málsgrein við þennan kafla:

CYP2D6 hemlar

Dextrómetorfan umbrotnar fyrir tilstilli CYP2D6 og er með umfangsmikil fyrsta stigs umbrot. Samhliða notkun öflugra CYP2D6 ensímhemla getur aukið styrk dextrómetorfans í líkamanum margfalt meira en eðlilegt er. Það eykur hættu sjúklings á eitruverkunum vegna dextrómetorfans (æsingur, ringlun, skjálfti, svefnleysi, niðurgangur og öndunarbæling) og að hann fái serótónín heilkenni. Öflugir CYP2D6 ensímhemlar eru meðal annars flúoxetín, paroxetín, kínídín og terbinafín. Við samhliða notkun með kínídíni hefur plasmastyrkur dextrómetorfans hækkað allt að 20-falt, sem hefur aukið aukaverkanir lyfsins á miðtaugakerfið. Amiodarón, flekainíð og própafenón, sertralín, buprópíón, metadón, cinacalcet, haloperidól, perfenazín og thióridazín hafa einnig svipuð áhrif á umbrot dextrómetorfans. Ef samhliða notkun CYP2D6 hemla og dextrómetorfans er nauðsynleg, skal hafa eftirlit með sjúklingnum og það getur þruft að minnka dextrómetorfan skammtinn.

[...]

Kafla 5.2:

Umbrot

Þessi kafla skal vera svohljóðandi:

Dextrómetorfan verður fyrir hröðu og umfangsmiklu fyrsta stigs umbroti í lifur eftir inntöku. Erfðafræðileg O-afmetýlun (CYD2D6) er helsti áhrifaþáttur á lyfjahvörf dextrómetorfans hjá sjálfbóðaliðum.

Það virðast vera sérstakar svipgerðir fyrir þetta oxunarferli sem valda miklum breytileika í lyfjahvörfum milli einstaklinga. Óumbrotið dextrómetorfan, ásamt þeim þremur afmetýluðum

morfin umbrotsefnum dextrorfans (einnig nefnd 3-hýdroxý-N-metýlmorfin), 3- hýdroxýmorfin og 3-metoxýmorfin hafa komið fram sem tengd efni í þvagi.

Dextrorfan, sem hefur einnig hóstastillandi verkun, er aðalumbrotsefnið. Hjá sumum einstaklingum ganga efnaskiptin hægar fyrir sig og óbreytt dextrómetorfan er ríkjandi í blóði og þvagi.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur júlí 2016
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	3. september 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	2. nóvember 2016

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni 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 (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per il destrometorfano, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Durante il periodo di segnalazione di questa singola procedura di valutazione, sono stati segnalati casi di abuso di farmaci in adolescenti e giovani adulti, nonché in pazienti con una storia di abuso di farmaci. Si è ritenuto pertanto che fosse opportuno introdurre un'avvertenza nelle informazioni sul medicinale per raccomandare cautela in questa popolazione di pazienti.

Il destrometorfano è noto per essere metabolizzato dal citocromo epatico P450 2D6 (CYP2D6). Interazioni farmacologiche con il destrometorfano possono potenzialmente verificarsi con farmaci e sostanze vegetali che interagiscono con il CYP2D6 come substrati, inibitori o induttori. Durante il periodo oggetto della presente procedura, sono diventate disponibili nuove informazioni relative all'interazione del destrometorfano con il CYP2D6. Si raccomanda di prestare attenzione in pazienti che metabolizzano lentamente il CYP2D6 o che utilizzano inibitori del CYP2D6. Inoltre, devono essere fornite ulteriori informazioni sul metabolismo del destrometorfano e sull'aumento del rischio di effetti tossici quando il destrometorfano viene utilizzato in concomitanza con inibitori dell'enzima CYP2D6.

Pertanto, in considerazione dei dati presentati nei PSUR consultati, il PRAC ha ritenuto che le modifiche alle informazioni sul medicinale di medicinali contenenti destrometorfano fossero giustificate.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, 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 sul destrometorfano il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti destrometorfano sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Di conseguenza, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio relative a altri medicinali contenenti destrometorfano, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.4:

In questo paragrafo, devono essere introdotte le seguenti avvertenze relative all'abuso e all'interazione del destrometorfano con il CYP2D6:

[...]

Sono stati riportati casi di abuso di destrometorfano. Si raccomanda di prestare particolare attenzione con adolescenti e giovani adulti, nonché con pazienti con una storia di abuso di farmaci o sostanze psicoattive.

[...]

Il destrometorfano è metabolizzato dal citocromo epatico P450 2D6. L'attività di questo enzima è geneticamente determinata. Circa il 10% della popolazione metabolizza lentamente il CYP2D6. In metabolizzatori lenti e pazienti con uso concomitante di inibitori del CYP2D6 possono manifestarsi effetti esagerati e/o prolungati del destrometorfano. È necessario pertanto prestare attenzione in pazienti metabolizzatori lenti del CYP2D6 o che utilizzano inibitori del CYP2D6 (vedere anche paragrafo 4.5).

[...]

Paragrafo 4.5:

Al presente paragrafo deve essere aggiunto il testo seguente:

Inibitori del CYP2D6

Il destrometorfano è metabolizzato dal CYP2D6 e ha un ampio metabolismo di primo passaggio. L'uso concomitante di potenti inibitori dell'enzima CYP2D6 può aumentare le concentrazioni di destrometorfano nel corpo a livelli di molte volte superiori al valore normale. Ciò aumenta il rischio per il paziente di effetti tossici del destrometorfano (agitazione, confusione, tremore, insonnia, diarrea e depressione respiratoria) e di sviluppo della sindrome da serotonina. Potenti inibitori del CYP2D6 sono fluoxetina, paroxetina, chinidina e terbinafina. In uso concomitante con la chinidina, le concentrazioni plasmatiche di destrometorfano sono aumentate fino a 20 volte, con conseguente aumento degli effetti avversi sul sistema nervoso centrale dell'agente. Anche amiodarone, flecainide e propafenone, sertralina, bupropione, metadone, cinacalcet, aloperidolo, perfenazina e tioridazina hanno effetti simili sul metabolismo del destrometorfano. Se è necessario l'uso concomitante degli inibitori del CYP2D6 e del destrometorfano, il paziente deve essere monitorato e potrebbe essere necessario ridurre la dose di destrometorfano.

[...]

Paragrafo 5.2

Metabolismo

Questo paragrafo deve riportare il contenuto seguente:

Il destrometorfano subisce un metabolismo di primo passaggio rapido ed esteso nel fegato dopo la somministrazione orale. L'O-demetilazione (CYD2D6) geneticamente controllata è il principale determinante della farmacocinetica del destrometorfano in volontari umani.

Risulta esistano fenotipi distinti per questo processo di ossidazione, con conseguente farmacocinetica altamente variabile tra i soggetti. Il destrometorfano non metabolizzato e i tre metaboliti del morfinano demetilati, destrorfano (noto anche come 3-idrossi-N-metilmorfinano), 3-idrossimorfinano e 3-metossimorfinano, sono stati identificati come prodotti coniugati nelle urine.

Il destrorfano, che ha anche un'azione antitosse, è il principale metabolita. In alcuni soggetti, il metabolismo procede più lentamente e nel sangue e nelle urine predomina il destrometorfano invariato.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di luglio 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	3 settembre 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	2 novembre 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto dekstrometorfano periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Atliekant šią bendrą vertinimo procedūrą buvo gauta pranešimų apie paauglių ir jaunuolių bei pacientų, anksčiau vartojusių narkotines medžiagas, piktnaudžiavimą šiuo vaistiniu preparatu. Todėl nuspręsta įtraukti į atitinkamus preparato informacinių dokumentų skyrius įspėjimus apie riziką, kurią dekstrometorfanas kelia šios populiacijos pacientams.

Dekstrometorfanas metabolizuojamas kepenyse veikiant citochromui P450 2D6 (*CYP2D6*). Todėl dekstrometorfanas gali sąveikauti su kitais vaistiniais preparatais ir žolinėmis medžiagomis, kurie veikia *CYP2D6* kaip substratai, inhibitoriai arba induktoriai. Atliekant šią vertinimo procedūrą buvo gauta naujos informacijos apie dekstrometorfano sąveiką su *CYP2D6*. Rekomenduojama atsargiai skirti dekstrometorfano pacientams, kuriems būdingas lėtas *CYP2D6* metabolizmas arba kurie vartoja *CYP2D6* inhibitorių. Be to, turi būti toliau teikiama informacija apie dekstrometorfano metabolizmą ir padidėjusią toksinio poveikio riziką dekstrometorfaną vartojant kartu su *CYP2D6* fermento inhibitoriais.

Atsižvelgdamas į šio *PASP* duomenis *PRAC* nusprendė, kad turi būti padaryti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstrometorfano, informacinių dokumentų pakeitimai.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl dekstrometorfano, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstrometorfano, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinių preparatų informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, 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 dekstrometorfano, 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 informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

4.4 skyrius:

Į šį skyrių turi būti įtraukti toliau nurodyti įspėjimai dėl galimo piktnaudžiavimo vaistiniu preparatu ir dekstrometorfano sąveikos su CYP2D6.

[...]

Buvo gauta pranešimų apie piktnaudžiavimo dekstrometorfano atvejus. Rekomenduojama atsargiai skirti paaugliams ir jaunuoliams bei pacientams, kurie anksčiau vartojo narkotines arba psichoaktyvias medžiagas.

[...]

Dekstrometorfanas metabolizuojamas kepenyse veikiant citochromui P450 2D6. Šio fermento aktyvumas yra nulemtas genetinių savybių. Apie 10 % visos populiacijos būdingas silpnas CYP2D6 metabolizmas. Pacientams, kuriems būdingas silpnas CYP2D6 metabolizmas, ir pacientams, kurie kartu vartoja CYP2D6 inhibitorių, dekstrometorfano poveikis gali būti stipresnis ir (arba) ilgesnis, todėl jiems dekstrometorfano reikia skirti atsargiai (taip pat žr. 4.5 skyrių).

[...]

4.5 skyrius:

Į šį skyrių turi būti įtraukta toliau pateikta pastraipa.

CYP2D6 inhibitoriai

Dekstrometorfano aktyviai metabolizuoja CYP2D6 pirmojo prasiskverbimo pro kepenis metu. Kartu vartojant stiprių CYP2D6 fermento inhibitorių dekstrometorfano koncentracija organizme gali tapti daug kartų didesnė nei įprasta. Todėl pacientams kyla toksinio dekstrometorfano poveikio (pasireiškiančio ažitacija, sumišimo jausmu, drebuliu, nemiga, viduriavimu ir kvėpavimo slopinimu) rizika bei gali pasireikšti serotonininio sindromas. Stipriais CYP2D6 fermento inhibitoriais laikomi fluoksetinas, paroksetinas, kvinidinas ir terbinafinas. Nustatyta, kad kartu vartojant kvinidino, dekstrometorfano koncentracija plazmoje gali padidėti iki 20 kartų ir sukelti nepageidaujamą poveikį centrinei nervų sistemai. Dekstrometorfano metabolizmą panašiai veikia amiodaronas, flekainidas, propafenonas, sertralinas, bupropionas, metadonas, cinakalcetas, haloperidolis, perfenazinas ir tioridazinas. Todėl pacientai, kuriems reikia kartu skirti CYP2D6 inhibitorių ir dekstrometorfano, turi būti atidžiai stebimi ir apsvaistytas galimybė sumažinti dekstrometorfano dozę.

[...]

5.2 skyrius

Metabolizmas

Šiame skyriuje turi būti pateikta toliau nurodyta informacija.

Per burną pavartojus dekstrometorfano jis greitai ir aktyviai metabolizuojamas pirmojo prasiskverbimo pro kepenis metu. Ištyrus savanorius nustatyta, kad dekstrometorfano

farmakokinetinės savybės daugiausiai priklauso nuo genetiškai nulemtu O-demetilinimo proceso (CYD2D6).

Nustatyta, kad šiam oksidacijos procesui būdingi skirtingi fenotipai, todėl farmakokinetinės savybės gali labai skirtis atsižvelgiant į konkretų pacientą. Nustatyta, kad nemetabolizuotas dekstrometorfaną kartu su trimis demetilintais morfinano metabolitais – dekstrorfanu (dar vadinamu 3-hidroksi-N-metilmorfinanu), 3-hidroksimorfinanu ir 3-metoksimorfinanu – susijungusia forma išsiskiria su šlapimu.

Dekstrorfaną, kuriam taip pat būdingas kosulį malšinantis poveikis, yra pagrindinis metabolitas. Pacientų, kuriems būdingas lėtas metabolizmo procesas, kraujyje ir šlapime dominuoja nepakitęs dekstrometorfaną.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. liepos mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016-09-03
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016-11-02

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

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

Vienīgās novērtēšanas procedūras ziņošanas perioda laikā ir ziņots par ļaunprātīgas lietošanas gadījumiem pusaudžu un jauniešu populācijā, kā arī pacientiem ar zāļu ļaunprātīgu lietošanu anamnēzē. Tādēļ tika pieņemts, ka lietošanas instrukcijā jāievieš brīdinājuma informācija par nepieciešamību ievērot piesardzību, lietojot šīs zāles minētajā pacientu populācijā.

Dekstrometorfāns tiek metabolizēts aknu citohroma P450 2D6 (CYP2D6) enzīma sistēmā. Vienlaicīgi ar dekstrometorfānu lietojot tādas zāles un augu izcelsmes vielas, kas kā substrāti, inhibitori vai induktori iedarbojas uz CYP2D6 enzīma sistēmu, var attīstīties zāļu mijiedarbība. Šīs procedūras laikā ir iegūta papildu informācija par dekstrometorfāna iedarbību uz CYP2D6 enzīma sistēmu. Pacientiem ar palēninātu metabolismu CYP2D6 enzīma sistēmā vai pacientiem, kuri lieto CYP2D6 inhibitorus, tiek ieteikts ievērot piesardzību. Turklāt nepieciešams sniegt papildu informāciju par dekstrometorfāna metabolismu un toksisko efektu riskiem, lietojot to kopā ar CYP2D6 enzīma inhibitoriem.

Tādēļ, ņemot vērā pārskatītajā PADZ sniegto informāciju, Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*) uzskata, ka izmaiņas dekstrometorfānu saturošo zāļu aprakstos ir pamatotas.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par dekstrometorfānu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur dekstrometorfānu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur dekstrometorfānu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**)

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts

Šajā apakšpunktā jāiekļauj sekojoši brīdinājumi par ļaunprātīgu lietošanu un deksametazona iedarbību uz CYP2D6 enzīma sistēmu

[...]

Ir zinots par deksametazona ļaunprātīgas lietošanas gadījumiem. Īpaša piesardzība tiek ieteikta pusaudžiem un jauniešiem, kā arī pacientiem ar zāļu ļaunprātīgu lietošanu vai psihoaktīvu vielu lietošanu anamnēzē.

[...]

Deksametazons tiek metabolizēts aknu citohroma P450 2D6 enzīma sistēmā. Šī enzīma aktivitāte ir ģenētiski noteikta. Aptuveni 10% cilvēku vispārējā populācijā metabolisms CYP2D6 enzīma sistēmā ir palēnināts. Pacientiem ar lēnāku metabolismu šajā sistēmā, kā arī pacientiem, kuri vienlaicīgi ar deksametazonu lieto CYP2D6 inhibitorus, var attīstīties pastiprināta un/vai pagarināta deksametazona darbība. Tādēļ pacientiem, kuriem ir lēns metabolisms CYP2D6 enzīma sistēmā, vai pacientiem, kuri lieto CYP2D6 inhibitorus, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

[...]

4.5. apakšpunkts

Šajā apakšpunktā jāievieto sekojošs paragrāfs

CYP2D6 inhibitori

Deksametazons tiek metabolizēts CYP2D6 enzīma sistēmā un tam ir izteikts presistēmiskais metabolisms. Spēcīgu CYP2D6 enzīma inhibitoru vienlaicīga lietošana ar deksametazonu var palielināt deksametazona koncentrāciju organismā līdz līmenim, kas vairākkārt pārsniedz parasto. Tas palielina pacienta risku deksametazona toksisko efektu (satraukums, apjukums, trīce, bezmiegs, caureja, elpošanas nomākums) un serotonīna sindroma attīstībai. Spēcīgi CYP2D6 enzīma inhibitori ir fluoksetīns, paroksetīns, hinidīns un terbinafīns. Vienlaicīgi lietojot ar hinidīnu, deksametazona koncentrācija plazmā pieauga vairāk nekā 20 reizes, kas palielināja nevēlamu CNS blakusparādību attīstības biežumu. Amiodarons, flekainīds, propafenons, sertralīns, bupropions, metadons, cinakalcets, haloperidols, tioridazīns un perfenazīns arī līdzīgi ietekmē deksametazona metabolismu. Ja vienlaicīga CYP2D6 inhibitoru un deksametazona lietošana ir nepieciešama, jāveic pacienta uzraudzība un nepieciešamības gadījumā jāsamazina deksametazona deva.

[...]

5.2. apakšpunkts

Metabolisms

Šajā apakšpunktā jāiekļauj sekojoša informācija

Uzņemot deksametazonu iekšķīgi, tam ir ātrs un izteikts presistēmiskais metabolisms aknās. Brīvprātīgu cilvēku grupā noteikts, ka deksametazona farmakokinētiku galvenokārt nosaka ģenētiski kontrolēta O-demetilācija (CYD2D6).

Konstatēts, ka šim oksidācijas procesam ir dažādi fenotipi, kas savukārt ir pamatā izteiktām farmakokinētikas atšķirībām starp indivīdiem. Nemetabolizēts dekstrometorfāns kopā ar trīs demetilētiem morfināna metabolītiem – dekstrorfānu (zināms arī kā 3-hidroksi-N-metilmorfināns), 3-hidroksimorfinānu un 3-metoksimorfinānu – konstatēti kā konjugēti metabolisma produkti urīnā.

Dekstrorfāns, kam ir arī pretklepus darbība, ir galvenais metabolīts. Dažiem indivīdiem metabolisms norit daudz lēnāk un asinīs, kā arī urīnā dominē galvenokārt neizmainīts dekstrometorfāns.

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2016. gada jūlijs, <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. gada 3. septembris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 2. novembris

Anness I

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet)
għat-Tqeghid fis-Suq**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal dextromethorphan, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Waqt il-perjodu ta' rapportar ta' din il-proċedura ta' valutazzjoni unika, ġew irrapportati każijiet ta' abbuż mid-droga f'adolesxenti u f'adulti żgħażaġh, kif ukoll f'pazjenti bi storja ta' abbuż mid-droga. Għaldaqstant ġie kkunsidrat li għandha tiddaħhal twissija fl-informazzjoni dwar il-prodott (PI) sabiex tiġi rakkomandata l-kawtela f'din il-popolazzjoni tal-pazjenti.

Dextromethorphan huwa magħruf li jiġi metabolizzat permezz taċ-ċitokrom tal-fwied P450 2D6 (CYP2D6). Interazzjonijiet tal-mediċini ma' dextromethorphan jistgħu potenzjalment isehhu ma' CYP2D6 jew bħala sottostrati, inibituri jew indutturi. Waqt il-perjodu kopert b'din il-proċedura, ġiet disponibbli informazzjoni ġdida rigward l-interazzjoni ta' dextromethorphan ma' CYP2D6. Huwa rakkomandat li tiġi eżerċitata l-kawtela f'pazjenti li huma metabolizzaturi bil-mod ta' CYP2D6 jew li jużaw inibituri ta' CYP2D6. Barra minn hekk, għandha tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar il-metabolizmu ta' dextromethorphan u dwar iż-żieda fir-riskju ta' effetti tossiċi fejn dextromethorphan jintuża b'mod konkomitanti ma' inibituri tal-enzima CYP2D6.

Għaldaqstant, fid-dawl tad-dejta ppreżentata fil-PSURs riveduti, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet għall-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom dextromethorphan kienu ġġustifikati.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal dextromethorphan is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fih/fihom dextromethorphan mhux mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti taht l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom dextromethorphan huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma sugġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-**Informazzjoni** dwar il-Prodott (test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

Sezzjoni 4.4:

It-twissijiet li ġejjin li għandhom x'jaqsmu mal-abbuż u l-interazzjoni ta' dextromethorphan ma' CYP2D6 għandhom jiddaħhlu f'din is-sezzjoni:

[...]

Ġew irrapportati każijiet ta' abbuż b'dextromethorphan. Hija rrakkomandata l-kawtela b'mod partikolari għall-adolesxenti u adulti żgħażaġh kif ukoll għal pazjenti bi storja ta' abbuż mid-droga jew minn sustanzi psikoattivi.

[...]

Dextromethorphan huwa metabolizzat permezz taċ-ċitokrom tal-fwied P450 2D6. L-attività ta' din l-enzima hija determinata ġenetikament. Madwar 10% tal-popolazzjoni inġenerali huma metabolizzaturi batuti ta' CYP2D6. Metabolizzaturi batuti u pazjenti b'użu konkomitanti tal-inibituri ta' CYP2D6 jistgħu jesperjenzaw effetti esaġerati u/jew imtawwla ta' dextromethorphan. Għaldaqstant għandha tiġi eżerċitata l-kawtela f'pazjenti li huma metabolizzaturi bil-mod ta' CYP2D6 jew li jużaw inibituri ta' CYP2D6 (ara wkoll sezzjoni 4.5).

[...]

Sezzjoni 4.5:

Il-paragrafu t'hawn taht għandu jiżdied f'din is-sezzjoni:

Inibituri ta' CYP2D6

Dextromethorphan huwa metabolizzat minn CYP2D6 u għandu metabolizmu tal-ewwel mogħdija estensiv. L-użu konkomitanti ta' inibituri qawwjin tal-enzima ta' CYP2D6 jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dextromethorphan fil-ġisem għal-livelli hafna drabi oghla min-normal. Dan iżid ir-riskju ta' effetti tossiċi ta' dextromethorphan fil-pazjent (aġitazzjoni, konfużjoni, roġħda, insomnija, dijarea, u dipressjoni respiratorja) u żvilupp ta' sindrome tas-serotonin. L-inibituri qawwjin tal-enzima ta' CYP2D6 jinkludu fluoxetine, paroxetine, quinidine u terbinafine. Fl-użu konkomitanti ma' quinidine, il-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' dextromethorphan ždieđu b'20 darba aktar, u dan žied l-effetti avversi tas-CNS tas-sustanza. Amiodarone, flecainide and propafenone, sertraline, bupropion, methadone, cinacalcet, haloperidol, perphenazine u thioridazine ukoll kellhom effetti simili fuq il-metabolizmu ta' dextromethorphan. Jekk l-użu konkomitanti tal-inibituri ta' CYP2D6 u dextromethorphan huwa neċessarju, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat u d-doża ta' dextromethorphan jista' jkollha bżonn li titnaqqas.

[...]

Sezzjoni 5.2

Metabolizmu

Din is-sezzjoni għandha tinqara kif ġej:

Dextromethorphan jgħaddi minn metabolizmu tal-ewwel mogħdija rapidu u estensiv fil-fwied wara l-ġhoti mill-halq. O-demethylation (CYD2D6) ikkontrollata ġenetikament hija d-determinant ewlieni tal-farmakokinetiċi ta' dextromethorphan f'voluntiera umani.

Jidher li hemm fenotipi distinti ghal dan il-proċess ta' ossidazzjoni li jirriżulta f'farmakokinetiċi varjabbli hafna bejn l-individwi. Dextromethorphan mhux metabolizzat, flimkien mat-tliet metaboliti ta' dextrorphan morphinan demetilati (magħrufin ukoll bħala 3-hydroxy-N-methylmorphinan), 3- hydroxymorphinan u 3-methoxymorphinan ġew identifikati bħala prodotti konjugati fl-awrina.

Dextrorphan, li għandu wkoll azzjoni antitussiva, huwa l-metabolit ewlieni. F'xi individwi, il-metaboliżmu jimxi bil-mod aktar u dextromethorphan mhux mibdul jippredomina fid-demm u fl-awrina.

Anness III

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

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

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Lulju 2016
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	3 ta' Settembru 2016
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq):	2 ta' Novembru 2016

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor dextromethorfan, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Tijdens de rapportageperiode van deze enkelvoudige beoordelingsprocedure zijn gevallen van geneesmiddelenmisbruik gemeld bij adolescenten en jongvolwassenen, evenals bij patiënten met een voorgeschiedenis van geneesmiddelenmisbruik. Daarom werd overwogen om een waarschuwing op te nemen in de productinformatie (PI) om voorzichtigheid aan te bevelen in deze patiëntenpopulatie.

Van dextromethorfan is bekend dat het wordt gemetaboliseerd door levercytochroom P450 2D6 (CYP2D6). Geneesmiddeleninteracties met dextromethorfan kunnen eventueel optreden met geneesmiddelen en kruidenmiddelen die een interactie aangaan met CYP2D6 als substraten, remmers of inductoren. Tijdens de periode van deze procedure is nieuwe informatie over de interactie van dextromethorfan met CYP2D6 beschikbaar gekomen. Er wordt aanbevolen om voorzichtig te zijn bij patiënten die trage metaboliseerders van CYP2D6 zijn of die CYP2D6-remmers gebruiken. Bovendien dient er nadere informatie te worden verstrekt over het metabolisme van dextromethorfan en over het verhoogde risico op toxische effecten wanneer dextromethorfan gelijktijdig wordt gebruikt met CYP2D6-enzymremmers.

Met het oog op de voorgelegde gegevens in de beoordeelde PSUR's was het PRAC daarom van mening dat veranderingen in de productinformatie van geneesmiddelen die dextromethorfan bevatten gerechtvaardigd zijn.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor dextromethorfan is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) dextromethorfan bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die dextromethorfan bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst doorgehaald)

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4:

De volgende waarschuwingen met betrekking tot misbruik en interactie van dextromethorfan met CYP2D6 dienen in deze rubriek te worden opgenomen:

[...]

Gevallen van misbruik van dextromethorfan zijn gemeld. Voorzichtigheid wordt in het bijzonder aanbevolen voor adolescenten en jongvolwassenen, evenals bij patiënten met een voorgeschiedenis van geneesmiddelenmisbruik of psychoactieve stoffen.

[...]

Dextromethorfan wordt gemetaboliseerd door levercytochroom P450 2D6. De activiteit van dit enzym is genetisch bepaald. Ongeveer 10% van de (algemene) bevolking heeft een trage metabolisering van CYP2D6. Trage metaboliseerders en patiënten die gelijktijdig gebruik maken van CYP2D6-remmers kunnen versterkte en/of verlengde effecten van dextromethorfan ondervinden. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten die trage metaboliseerders van CYP2D6 zijn of die CYP2D6-remmers gelijktijdig gebruiken (zie ook rubriek 4.5).

[...]

Rubriek 4.5:

De onderstaande alinea dient aan deze rubriek te worden toegevoegd:

CYP2D6-remmers

Dextromethorfan wordt gemetaboliseerd door CYP2D6 en heeft een uitgebreid first-pass-metabolisme. Gelijktijdig gebruik van krachtige CYP2D6-enzymremmers kan de concentraties van dextromethorfan in het lichaam verhogen tot waarden die vele malen hoger zijn dan normaal. Dit verhoogt het risico van de patiënt op toxische effecten van dextromethorfan (agitatie, verwardheid, tremor, slapeloosheid, diarree en ademhalingsdepressie) en het ontstaan van het serotoninesyndroom. Krachtige CYP2D6-enzymremmers zijn onder meer fluoxetine, paroxetine, kinidine en terbinafine. Bij gelijktijdig gebruik met kinidine zijn er 20-voudige stijgingen in de plasmaconcentraties van dextromethorfan opgetreden, wat de ongewenste effecten van het middel op het CZS verhoogt. Amiodaron, flecaïnide en propafenon, sertraline, bupropion, methadon, cinacalcet, haloperidol, perfenazine en thioridazine hebben eveneens ongeveer dezelfde effecten op het metabolisme van dextromethorfan. Als gelijktijdig gebruik van CYP2D6-remmers met dextromethorfan noodzakelijk is, dient de patiënt te worden gecontroleerd en kan het nodig zijn de dosis dextromethorfan te verlagen.

[...]

Rubriek 5.2

Metabolisme

Deze rubriek dient als volgt te luiden:

Dextromethorfan ondergaat een snel en uitgebreid first-pass-metabolisme in de lever na orale toediening. Genetisch gereguleerde O-demethylering (CYD2D6) is de belangrijkste bepalende factor van de farmacokinetiek van dextromethorfan bij gezonde vrijwilligers.

Het blijkt dat er verschillende fenotypen voor dit oxidatieproces zijn, dat resulteert in een zeer uiteenlopende interindividuele farmacokinetiek. Ongemetaboliseerde dextromethorfan, samen met de drie gedemethyleerde morфинаanmetabolieten dextrorfan (ook bekend als 3-hydroxy-N-methylmorфинаan), 3-hydroxymorфинаan en 3-methoxymorфинаan, zijn aangetroffen als geconjugeerde producten in de urine.

Dextrorfan, dat ook een antitussieve werking heeft, is de belangrijkste metaboliet. Bij sommige personen is het metabolisme langzamer en wordt er voornamelijk onveranderd dextromethorfan in het bloed en in de urine aangetroffen.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Juli 2016, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	3 september 2016
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	2 november 2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for deksstrometorfan er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I løpet av rapporteringsperioden for denne enkelte vurderingsprosedyren har tilfeller av legemiddelmisbruk blitt rapportert hos ungdom og unge voksne, samt hos pasienter med tidligere misbruk. Det ble derfor vurdert slik at en advarsel bør innføres i produktinformasjonen (PI) om å anbefale forsiktighet hos denne pasientgruppen.

Det er kjent at deksstrometorfan metaboliseres via cytokrom P450 2D6 (CYP2D6) i leveren. Legemiddelinteraksjoner med deksstrometorfan kan potensielt oppstå med legemidler og stoffer i urter som påvirker CYP2D6, enten som substrater, hemmere eller indukere. I perioden som omfattes av denne prosedyren, har ny informasjon om interaksjonen mellom deksstrometorfan og CYP2D6 blitt tilgjengelig. Det anbefales at det utvises forsiktighet for pasienter som metaboliserer CYP2D6 langsomt, eller som bruker CYP2D6-hemmere. I tillegg skal ytterligere informasjon gis om metabolismen av deksstrometorfan og om økt risiko for toksiske effekter når deksstrometorfan brukes samtidig med CYP2D6-enzymhemmere.

I lys av de dataene som presenteres i de gjennomgåtte PSUR-ene, mente PRAC derfor at det var grunn til å foreta endringer i produktinformasjonen for legemidler som inneholder deksstrometorfan.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for deksstrometorfan mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder deksstrometorfan er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder deksstrometorfan er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

Punkt 4.4:

Følgende advarsler om misbruk og interaksjon mellom deksamfetamin og CYP2D6 bør innføres i dette punktet:

[...]

Tilfeller av deksamfetaminmisbruk er rapportert. Forsiktighet anbefales spesielt for ungdom og unge voksne så vel som for pasienter med tidligere misbruk eller bruk av psykoaktive stoffer.

[...]

Deksametason metaboliseres via cytokrom P450 2D6 i leveren. Aktiviteten til dette enzymet er genetisk bestemt. Omtrent 10 % av den generelle populasjonen metaboliserer CYP2D6 langsomt. Personer med langsomt metabolisme og pasienter som bruker CYP2D6-hemmere samtidig, kan få en overdreven og/eller langvarig effekt av deksamfetamin. Det bør derfor utvises forsiktighet for pasienter som metaboliserer CYP2D6 langsomt, eller som bruker CYP2D6-hemmere (se også pkt 4.5).

[...]

Punkt 4.5:

Avsnittet nedenfor skal legges til i dette punktet:

CYP2D6-hemmere

Deksametason metaboliseres av CYP2D6 og har en omfattende førstepassasjemetabolisme. Samtidig bruk av potente CYP2D6-enzymhemmere kan øke deksamfetaminkonsentrasjonene i kroppen til nivåer som er mange ganger høyere enn normalt. Dette øker pasientens risiko for toksiske effekter av deksamfetamin (agitasjon, forvirring, skjelvinger, søvnløshet, diaré og respiratorisk depresjon) og utvikling av serotonergt syndrom. Potente CYP2D6-enzymhemmere inkluderer fluoksetin, paroksetin, kinidin og terbinafin. Ved samtidig bruk med kinidin har plasmakonsentrasjoner av deksamfetamin økt opptil 20 ganger, noe som har økt CNS-bivirkningene av virkestoffet. Amiodaron, flekainid og propafenon, sertralin, bupropion, metadon, cinacalcet, haloperidol, perfenazin og tioridazin har også lignende effekt på metabolismen av deksamfetamin. Hvis samtidig bruk av CYP2D6-hemmere og deksamfetamin er nødvendig, bør pasienten overvåkes, og deksamfetamin dosen må reduseres.

[...]

Punkt 5.2:

Metabolisme

Dette punktet skal endres til:

Deksametason gjennomgår en rask og omfattende førstepassasjemetabolisme i leveren etter peroralt inntak. Genetisk styrt O-demetylering (CYD2D6) er den viktigste determinanten for deksamfetaminfarmakokinetikk hos frivillige forsøkspersoner.

Det ser ut til at det er distinkte fenotyper for denne oksidasjonsprosessen, noe som resulterer i svært varierende farmakokinetikk fra person til person. Umetabolisert deksamfetamin,

sammen med de tre demetylerte morfinanmetabolittene dekstrorfan (også kjent som 3-hydroksy-N-metylmorfinan), 3-hydroksymorfinan og 3-metoksymorfinan, har blitt identifisert som konjugerte produkter i urinen.

Dekstrorfan, som også har antitussiv virkning, er den viktigste metabolitten. Hos enkelte personer foregår metabolismen langsommere, og uforandret dekstrometorfan dominerer i blod og urin.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Juli 2016 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	3. september 2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	2. november 2016

Aneks I

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

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji dekstrometorfan, wnioski naukowe są następujące:

W okresie sprawozdawczym tej pojedynczej procedury oceny odnotowano przypadki nadużywania tego produktu leczniczego wśród młodzieży i młodych osób dorosłych, a także wśród pacjentów, którzy nadużywali produktów leczniczych w przeszłości. Uznano więc, że w drukach informacyjnych należy uwzględnić ostrzeżenie zalecające zachowanie ostrożności podczas stosowania tego produktu u tej grupy pacjentów.

Wiadomo, że dekstrometorfan jest metabolizowany przez cytochrom wątrobowy P450 2D6 (CYP2D6). Dekstrometorfan może potencjalnie wchodzić w interakcje zarówno z lekami, jak i preparatami ziołowymi, które wchodzi w interakcje z CYP2D6 jako substraty, inhibitory lub induktory. W okresie objętym niniejszą procedurą udostępniono nowe informacje dotyczące interakcji dekstrometorfanu z CYP2D6. U pacjentów z powolnym metabolizmem CYP2D6 lub stosujących inhibitory CYP2D6 zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności. Ponadto należy podać dalsze informacje na temat metabolizmu dekstrometorfanu i zwiększonego ryzyka wystąpienia toksyczności w przypadku, gdy dekstrometorfan jest stosowany jednocześnie z inhibitorami enzymu CYP2D6.

Dlatego też w świetle danych przedstawionych w zweryfikowanych okresowych raportach o bezpieczeństwie (PSUR) komitet PRAC uznał, że zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających dekstrometorfan były uzasadnione.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących dekstrometorfanu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) substancję czynną (substancje czynne) dekstrometorfan pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające dekstrometorfan 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~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.4:

W tym punkcie należy wprowadzić następujące ostrzeżenia dotyczące nadużywania dekstrometorfanu i interakcji z CYP2D6:

[...]

Odnotowano przypadki nadużywania dekstrometorfanu. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności w przypadku stosowania tego produktu u młodzieży i młodych osób dorosłych, jak również u pacjentów, u których odnotowano w wywiadzie nadużywanie produktów leczniczych lub substancji psychoaktywnych.

[...]

Dekstrometorfan jest metabolizowany przez cytochrom wątrobowy P450 2D6. Aktywność tego enzymu jest uwarunkowana genetycznie. U około 10% ogólnej populacji odnotowuje się słaby metabolizm CYP2D6. U pacjentów ze słabym metabolizmem tego enzymu oraz u pacjentów jednocześnie stosujących inhibitory CYP2D6 mogą występować wzmożone i/lub długoterminowe skutki działania dekstrometorfanu. W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów z powolnym metabolizmem CYP2D6 lub stosujących inhibitory CYP2D6 (patrz także punkt 4.5).

[...]

Punkt 4.5:

W niniejszym punkcie należy dodać następujący ustęp:

Inhibitory CYP2D6

Dekstrometorfan jest metabolizowany przez enzym CYP2D6 i ulega intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia. Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów enzymu CYP2D6 może zwiększać stężenie dekstrometorfanu w organizmie do poziomu wielokrotnie większego niż prawidłowy. Zwiększa to ryzyko występowania toksycznego wpływu dekstrometorfanu (pobudzenia, dezorientacji, drżenia, bezsenności, biegunki i depresji oddechowej) oraz rozwoju zespołu serotoninowego. Do silnych inhibitorów enzymu CYP2D6 należą fluoksetyna, paroksetyna, chinidyna i terbinafina. W przypadku jednoczesnego stosowania z chinidyną stężenie dekstrometorfanu w osoczu może wzrosnąć nawet 20-krotnie, co zwiększa ryzyko występowania działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego powiązanych ze stosowaniem tego produktu. Podobny wpływ na metabolizm dekstrometorfanu wywołują również amiodaron, flekainid i propafenon, sertralina, bupropion, metadon, cynakalcet, haloperydol, perfenazyna i tiordazyna. W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP2D6 i dekstrometorfanu pacjent musi być monitorowany. Konieczne może okazać się również zmniejszenie dawki dekstrometorfanu.

[...]

Punkt 5.2

Metabolizm

Treść niniejszego punktu powinna brzmieć następująco:

Dekstrometorfan po podaniu doustnym podlega w wątrobie szybkemu i intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia. Genetycznie kontrolowana O-demetylacja (CYD2D6) jest głównym czynnikiem wpływającym na farmakokinetykę deksrometorfanu u ochotników ludzkich.

Przypuszcza się, że istnieją odmienne fenotypy w niniejszym procesie utleniania, co wpływa na wysoce zróżnicowaną farmakokinetykę u pacjentów. Niezmetabolizowany deksrometorfan wraz z trzema jego demetylowanymi metabolitami morfinanowymi – dekstrorfanem (znanym również jako 3-hydroksy-N-metylmorfinan), 3-hydroksymorfinanem i 3-metoksymorfinanem – zidentyfikowano w moczu jako produkty sprzężone.

Dekstrorfan, który wykazuje również działanie przeciwkaszlowe, jest głównym metabolitem. U niektórych osób metabolizm przebiega wolniej, a w związku z tym we krwi i moczu przeważa niezmienną postać deksrometorfanu.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w lipcu 2016 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	03.09.2016
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu):	02.11.2016

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o dextrometorfano, as conclusões científicas são as seguintes:

Durante o período deste procedimento de avaliação única, foram notificados casos de abuso de drogas em adolescentes e jovens adultos, assim como em doentes com antecedentes de abuso de drogas. Por este motivo, foi concluído que deveria ser introduzido um aviso na informação do medicamento com recomendações de precaução dirigidas a esta população de doentes.

O dextrometorfano é metabolizado pelo citocromo hepático P450 2D6 (CYP2D6). Existe a possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas de medicamentos e substâncias à base de plantas com o dextrometorfano que interagem com o CYP2D6, quer como substratos, inibidores ou indutores. Durante o período abrangido por este procedimento, ficou disponível nova informação relativamente à interação do dextrometorfano com o CYP2D6. Recomenda-se precaução nos doentes que são metabolizadores lentos do CYP2D6 ou que tomam inibidores do CYP2D6. Além disso, deve ser fornecida mais informação sobre o metabolismo do dextrometorfano, assim como sobre o risco acrescido de efeitos tóxicos quando o dextrometorfano é usado concomitantemente com inibidores da enzima CYP2D6.

Assim, tendo em conta os dados apresentados nos relatórios periódicos de segurança (RPS) revistos, o PRAC considerou que se justificam as alterações na informação do medicamento dos medicamentos que contêm dextrometorfano.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao dextrometorfano, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contêm (contêm) dextrometorfano se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm dextrometorfano estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais autorizações de introdução no mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

Alterações à informação do medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do Medicamento (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.4:

Os avisos seguintes relativos ao abuso e interação do dextrometorfano com o CYP2D6 devem ser introduzidos nesta secção:

[...]

Foram notificados casos de abuso de dextrometorfano. Recomenda-se particular precaução em adolescentes e jovens adultos, assim como em doentes com antecedentes de abuso de drogas ou de substâncias psicoativas.

[...]

O dextrometorfano é metabolizado pelo citocromo hepático P450 2D6. A atividade desta enzima é determinada geneticamente. Cerca de 10% da população geral é metabolizadora fraca do CYP2D6. O dextrometorfano poderá causar efeitos exagerados e/ou prolongados nos metabolizadores fracos e nos doentes que usam concomitantemente inibidores do CYP2D6. Assim, recomenda-se precaução nos doentes que são metabolizadores fracos do CYP2D6 ou que tomam inibidores do CYP2D6 (consultar também a secção 4.5).

[...]

Secção 4.5:

O parágrafo abaixo deve ser adicionado nesta secção:

Inibidores do CYP2D6

O dextrometorfano é metabolizado pelo CYP2D6 e possui um metabolismo extensivo de primeira passagem. O uso concomitante de inibidores potentes da enzima CYP2D6 pode aumentar as concentrações de dextrometorfano no corpo para níveis muito mais elevados do que o normal. Isto aumenta o risco de efeitos tóxicos do dextrometorfano no doente (agitação, confusão, tremores, insónia, diarreia e depressão respiratória), bem como desenvolvimento da síndrome de serotonina. Inibidores potentes da enzima CYP2D6 são a fluoxetina, paroxetina, quinidina e a terbinafina. Em uso concomitante com a quinidina, as concentrações plasmáticas do dextrometorfano aumentaram até 20 vezes, o que aumentou os efeitos adversos do agente no sistema nervoso central. A amiodarona, flecainida, propafenona, sertralina, bupropiona, metadona, cinacalcet, haloperidol, perfenazina e tioridazina também têm efeitos semelhantes no metabolismo do dextrometorfano. Se for necessário usar concomitantemente inibidores do CYP2D6 e dextrometorfano, o doentes deve ser vigiado e poderá ser necessário reduzir a dose de dextrometorfano.

[...]

Secção 5.2

Metabolismo

Esta secção deve ter o seguinte conteúdo:

O dextrometorfano é objeto de um metabolismo de primeira passagem rápido e extensivo no fígado após administração oral. A O-desmetilação geneticamente controlada (CYD2D6) é o determinante principal da farmacocinética do dextrometorfano em voluntários humanos.

Parece haver fenótipos distintos para este processo de oxidação que resultam numa farmacocinética altamente variável entre os sujeitos. O dextrometorfano não metabolizado, juntamente com os três metabolitos morfínicos desmetilados: dextrorfano (também conhecido como 3-hydroxy-N-methylmorphinan), 3- hydroxymorphinan e 3-methoxymorphinan, foram identificados como produtos conjugados na urina.

O dextrorfano, que também possui uma ação antitússica, é o metabolito principal. Em alguns indivíduos, o metabolismo é efetuado mais lentamente e o dextrometorfano inalterado predomina no sangue e na urina.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de julho de 2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	03/09/2016
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	02/11/2016

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru dextrometorfan, concluziile științifice sunt următoarele:

În perioada de raportare a acestei proceduri de evaluare unică, au fost raportate cazuri de abuz de medicament la adolescenți și adulți tineri, precum și la pacienți cu abuz de medicamente în antecedente. Prin urmare, s-a considerat că trebuie introdusă o atenționare în informațiile referitoare la medicament pentru a recomanda precauții la această grupă de pacienți.

Se știe că dextrometorfanul este metabolizat de citocromul hepatic P450 2D6 (CYP2D6). Pot apărea eventuale interacțiunile medicamentoase ale dextrometorfanului cu medicamente și substanțe din plante care interacționează cu CYP2D6 fie ca substraturi, fie ca inhibitori, fie ca inductori. În perioada vizată de această procedură au devenit disponibile informații noi cu privire la interacțiunea dextrometorfanului cu CYP2D6. Se recomandă utilizarea cu precauție la pacienții care metabolizează lent CYP2D6 sau care utilizează inhibitori ai CYP2D6. În plus, trebuie furnizate informații suplimentare privind metabolismul dextrometorfanului și riscul crescut de efecte toxice la utilizarea concomitentă a dextrometorfanului și inhibitorilor enzimei CYP2D6.

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS-ul revizuit, PRAC a considerat că modificările informațiilor referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin dextrometorfan sunt justificate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru dextrometorfan, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin dextrometorfan este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin dextrometorfan sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

Punctul 4.4:

Următoarele atenționări cu privire la abuz și la interacțiunea dextrometorfanului cu CYP2D6 trebuie introduse la acest punct:

[...]

Au fost raportate cazuri de abuz de dextrometorfan. Se recomandă precauție specială la adolescenți și adulți tineri, precum și la pacienții cu abuz de medicamente sau substanțe psihoactive în antecedente.

[...]

Dextrometorfanul este metabolizat de izoenzimele citocromului hepatic P450-CYP 2D6. Activitatea acestei enzime este determinată genetic. Aproximativ 10% din populația generală sunt metabolizatori lenți ai CYP2D6. Metabolizatorii lenți și pacienții care utilizează concomitent inhibitori ai CYP2D6 pot prezenta efecte exagerate și/sau prelungite ale dextrometorfanului. Prin urmare, se impune prudență la pacienții care sunt metabolizatori lenți ai CYP2D6 sau care utilizează inhibitori ai CYP2D6 (vezi și pct. 4.5).

[...]

Punctul 4.5:

Paragraful de mai jos trebuie adăugat la acest punct:

Inhibitori ai CYP2D6

Dextrometorfanul este metabolizat de CYP2D6 și suferă o metabolizare extinsă la primul pasaj. Utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai izoenzimei CYP2D6 poate determina creșterea concentrațiilor de dextrometorfan din organism până la valori care depășesc de mai multe ori valorile normale. Aceasta determină creșterea riscului de apariție a efectelor toxice ale dextrometorfanului la pacienți (agitație, confuzie, tremor, insomnie, diaree și deprimare respiratorie), precum și de a dezvolta sindromul serotoninergic. Printre inhibitorii puternici ai izoenzimei CYP2D6 se numără fluoxetina, paroxetina, chinidina și terbinafina. În cazul utilizării concomitente a chinidinei, concentrațiile plasmatice ale dextrometorfanului au crescut până la de 20 de ori, ceea ce a determinat creșterea reacțiilor adverse la nivelul SNC ale medicamentului. Amiodarona, flecainida și propafenona, sertralina, bupropionul, metadona, cinacalcetolul, haloperidolul, perfenazina și tioridazina au de asemenea efecte similare asupra metabolismului dextrometorfanului. Dacă se impune utilizarea concomitentă de inhibitori ai CYP2D6 și dextrometorfan, pacientul trebuie monitorizat și poate fi necesară reducerea dozei de dextrometorfan.

[...]

Punctul 5.2:

Metabolizare

Acest punct trebuie formulat după cum urmează:

După administrarea orală, dextrometorfanul suferă o metabolizare rapidă și extinsă la primul pasaj hepatic. O-demetilarea controlată genetic (CYD2D6) este principalul factor al farmacocineticii dextrometorfanului la voluntarii umani.

Se pare că există fenotipuri distincte pentru acest proces oxidativ care generează proprietăți farmacocinetice foarte variabile printre subiecți. Dextrometorfanul nemetabolizat, împreună cu cei trei metaboliți demetilați morfinanici dextrorfan (cunoscut și ca 3-hidroxi-N-metil-morfinan), 3-hidroximorfinan și 3-metoximorfinan au fost identificați ca produși de conjugare în urină.

Dextrorfanul, care are și acțiune antitusivă, este metabolitul principal. La unii indivizi, metabolizarea decurge mai lent și dextrometorfanul nemetabolizat predomină în sânge și urină.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh iulie 2016
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	3 septembrie 2016
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	2 noiembrie 2016

Príloha I

Vedecké závery 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 dextrometorfán sú vedecké závery nasledovné:

Počas obdobia hlásenia tohto jednotného hodnotenia boli u dospelých a mladých dospelých, ako aj u pacientov s anamnézou užívania drog, hlásené prípady užívania drog. Preto bolo rozhodnuté, že sa do informácií o lieku pridá varovanie, ktoré odporučí zvýšenú opatrnosť u tejto populácie pacientov.

O dextrometorfáne je známe, že je metabolizovaný pečeňovým cytochrómom P450 2D6 (CYP2D6). K liekovým interakciám s dextrometorfánom môže potenciálne dochádzať u liekov či rastlinných látok, ktoré interagujú s CYP2D6 ako substráty, inhibítory alebo induktory. Počas obdobia tohto hodnotenia sa sprístupnili nové informácie ohľadom interakcie dextrometorfánu s CYP2D6. Odporúča sa zvýšená opatrnosť u pacientov, ktorí pomaly metabolizujú CYP2D6 alebo užívajú inhibítory CYP2D6. Okrem toho by sa mali poskytnúť ďalšie informácie ohľadom metabolizmu dextrometorfánu a ohľadom zvýšeného rizika toxických účinkov pri súčasnom užívaní dextrometorfánu a inhibítorov enzýmu CYP2D6.

Preto, z hľadiska údajov prezentovaných v posúdenej PSUR, PRAC rozhodol, že zmeny informácií o liekoch obsahujúcich dextrometorfán sú oprávnené.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

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

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce dextrometorfán, 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

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.4:

Do tejto časti by sa mali zaviesť nasledujúce varovania ohľadom zneužitia dextrometorfánu a jeho interakcie s CYP2D6:

[...]

Boli hlásené prípady zneužívania dextrometorfánu. Odporúča sa zvýšená pozornosť predovšetkým u dospievajúcich a mladých dospelých, ako aj u pacientov s anamnézou užívania drog alebo psychoaktívnych látok.

[...]

Dextrometorfán je metabolizovaný pečeňovým cytochrómom P450 2D6. Aktivita tohto enzýmu je daná geneticky. Približne 10 % celkovej populácie slabo metabolizuje CYP2D6. U osôb slabo metabolizujúcich CYP2D6 a pacientov súčasne užívajúcich inhibítory CYP2D6 môže dochádzať k zvýšeným a/alebo predĺženým účinkom dextrometorfánu. Preto by sa u pacientov pomaly metabolizujúcich CYP2D6 alebo užívajúcich inhibítory CYP2D6 mala zvýšiť pozornosť (pozri aj časť 4.5).

[...]

Časť 4.5:

Do tejto časti by sa mal pridať nižšie uvedený odsek:

Inhibítory CYP2D6

Dextrometorfán je metabolizovaný enzýmom CYP2D6 a má rozsiahly first-pass metabolizmus (metabolizmus prvého priechodu). Súčasné užívanie potenciálnych inhibítorov enzýmu CYP2D6 môže zvýšiť koncentrácie dextrometorfánu v tele na hodnoty niekoľkonásobne vyššie, ako je normálne. To u pacienta zvýši riziko výskytu toxických účinkov dextrometorfánu (podráždenie, zmätenosť, tras, nespavosť, hnačka a respiračná depresia) a rozvoja serotonínového syndrómu. Potenciálne inhibítory enzýmu CYP2D6 zahŕňajú fluoxetín, paroxetín, kvinidín a terbinafín. Pri súčasnom užívaní s kvinidínom sa koncentrácie dextrometorfánu v plazme zvýšili až 20-násobne, čo zvýšilo nežiaduce účinky lieku na CNS. Amiodarón, flekainid a propafenón, sertralín, bupropión, metadón, cinakalcet, haloperidol, perfenazín aj tioridazín majú tiež podobné účinky na metabolizmus dextrometorfánu. Ak je potrebné súčasné užívanie inhibítorov CYP2D6 a dextrometorfánu, pacient sa musí sledovať a môže byť nutné znížiť dávkovanie dextrometorfánu.

[...]

Časť 5.2

Metabolizmus

Táto časť by mala vyzerať nasledovne:

Dextrometorfán podstupuje po perorálnom podaní rýchly a rozsiahly first-pass metabolizmus (metabolizmus prvého priechodu) v pečeni. U ľudských dobrovoľníkov je hlavným faktorom farmakokinetiky dextrometorfánu geneticky kontrolovaná O-demetylácia (CYD2D6).

Vyzerá to tak, že pri tomto oxidačnom procese existujú rôzne fenotypy, čo vedie k veľkým rozdielom vo farmakokinetike medzi jedincami. V moči bol identifikovaný nezmatabolizovaný dextrometorfán spolu s tromi demetylovanými dextrorfánovými metabolitmi morfinového typu (tiež známe ako 3-hydroxy-N-metylmorfinan), 3-hydroxymorfinan a 3-metoxymorfinan) vo forme konjugovaných produktov.

Dextrorfán, ktorý má tiež protikašľový účinok, je hlavným metabolitom. U niektorých jedincov metabolizmus postupuje pomalšie a nezmenený dextrometorfán dominuje v krvi aj v moči.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v júli 2016
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	3. september 2016
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	2. november 2016

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

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

V obdobju poročanja o tem postopku enotnega ocenjevanja so poročali o primerih zlorabe zdravila pri mladostnikih in mladih odraslih ter bolnikih z anamnezo zlorabe zdravil. Zato so sklenili, da je v informacijah o zdravilih treba dodati opozorilo o previdnosti pri tej populaciji bolnikov.

Znano je, da se dekstrometorfan presnavlja preko jetnega citokroma P450 2D6 (CYP2D6). Interakcije z dekstrometorfanom se lahko morebiti pojavijo pri zdravilih ali rastlinskih snoveh, ki skupaj s citokromom CYP2D6 delujejo kot substrati, zaviralci ali induktorji. V obdobju tega postopka so postale dostopne nove informacije o interakciji dekstrometorfana s CYP2D6. Pri bolnikih, ki počasi presnavljajo preko encima CYP2D6 ali uporabljajo zaviralce CYP2D6, se priporoča previdnost. Prav tako je treba zagotoviti dodatne informacije o presnovi dekstrometorfana in zvečanju tveganja za toksične učinke, če se dekstrometorfan uporablja sočasno z zaviralci encima CYP2D6.

Zato je odbor PRAC na podlagi podatkov, ki so jih predstavili v pregledanih poročilih PSUR, sklenil, da so spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo dekstrometorfan, upravičene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za dekstrometorfan skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebuje dekstrometorfan nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo dekstrometorfan, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.4:

V to poglavje je treba uvesti naslednja opozorila glede zlorabe in interakcije dekstrometorfana s CYP2D6:

[...]

Poročali so o primerih zlorabe dekstrometorfana. Previdnost priporočamo zlasti pri mladostnikih in mladih odraslih ter bolnikih z anamnezo zlorabe zdravil ali psihoaktivnih snovi.

[...]

Dekstrometofan se presnavlja preko jetrnega citokroma P450 2D6. Aktivnost tega encima je gensko določena. Približno 10 % splošne populacije slabo presnavlja preko CYP2D6. Pri bolnikih, ki slabo presnavljajo preko tega encima, in bolnikih, ki sočasno uporabljajo zaviralce CYP2D6, se lahko pojavijo pretirani oziroma podaljšani učinki dekstrometorfana. Zato je pri bolnikih, ki počasi presnavljajo preko CYP2D6 ali uporabljajo zaviralce CYP2D6, potrebna previdnost (glejte tudi poglavje 4.5).

[...]

Poglavje 4.5:

V to poglavje morate dodati spodnji odstavek:

Zaviralci encima CYP2D6

Dekstrometofan se presnavlja preko encima CYP2D6 in ima dobro predsistemsko presnovo. Pri sočasni uporabi močnih zaviralcev encima CYP2D6 se lahko koncentracije dekstrometorfana v telesu zvečajo do ravni, ki so nekajkrat višje od normalnih. To poveča bolnikovo tveganje za toksične učinke dekstrometorfana (agitacija, zmedenost, tremor, insomnia, diareja in depresija dihanja) in za razvoj serotoninškega sindroma. Močni zaviralci encima CYP2D6 so med drugim fluoksetin, paroksetin, kinidin in terbinafin. Pri sočasni uporabi s kinidinom so se plazemske koncentracije dekstrometorfana zvečale do 20-krat, zaradi česar so se zvečali neželeni učinki učinkovine na osrednje živčevje. Amiodaron, flekainid, propafenon, sertralin, bupropion, metadon, cinakalcet, haloperidol, perfenazin in tioridazin imajo prav tako podobne učinke na presnovo dekstrometorfana. Če mora bolnik sočasno uporabljati zaviralce CYP2D6 in dekstrometofan, ga morate spremljati in odmerek dekstrometorfana morda zmanjšati.

[...]

Poglavje 5.2

Presnova

V tem poglavju mora pisati naslednje:

Po peroralni uporabi je predsistemsko presnova dekstrometorfana v jetrih hitra in obsežna. Gensko nadzorovana O-demetilacija (CYD2D6) je glavni odločilni dejavnik farmakokinetike dekstrometorfana pri ljudeh prostovoljcih.

Videti je, da za ta oksidacijski proces obstajajo značilni fenotipi, zaradi česar je farmakokinetika med preiskovanci zelo spremenljiva. V urinu so odkrili nepresnovljen dekstrometofan skupaj s še tremi demetiliranimi presnovki morfinana kot konjugiranimi

produkti: dekstrorfan (znan tudi kot 3-hidroksi-N-metilmorfinan), 3-hidroksimorfinan in 3-metoksimorfinan.

Dekstrorfan, ki deluje tudi proti kašlju, je glavni presnovek. Pri nekaterih posameznikih presnova poteka počasneje, zato v krvi in urinu prevladuje nespremenjen dekstrometorfan.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh julij 2016
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	3. september 2016
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	2. november 2016

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för dextrometorfan dras följande vetenskapliga slutsatser:

Under rapporteringsperioden för detta bedömningsförfarande har fall av läkemedelsmissbruk rapporterats hos ungdomar och unga vuxna, liksom hos patienter som tidigare haft ett läkemedelsmissbruk. Man ansåg därför att en varning skulle läggas till i produktinformationen som rekommenderar försiktighet vid användning i denna patientpopulation.

Dextrometorfan bryts ner av leverenzymet cytokrom P450 2D6 (CYP2D6). Läkemedelsinteraktioner kan förekomma mellan dextrometorfan och läkemedel eller växtpreparat som interagerar med CYP2D6, antingen som substrat, hämmare eller inducerare. Under den tid som detta förfarande pågick framkom nya uppgifter om dextrometorfans interaktioner med CYP2D6. Försiktighet rekommenderas till patienter som är långsamma metaboliserare av CYP2D6 eller som använder CYP2D6-hämmare. Dessutom ska ytterligare information ges om nedbrytningen av dextrometorfan och den ökade risken för toxiska effekter om dextrometorfan används samtidigt med CYP2D6-hämmare.

Med beaktande av de data som lades fram i de granskade periodiska säkerhetsuppdateringarna ansåg därför PRAC att ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller dextrometorfan var befogade.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för dextrometorfan anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller dextrometorfan är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller dextrometorfan för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

Avsnitt 4.4

Följande varningar gällande missbruk och interaktioner mellan dextrometorfan och CYP2D6 ska läggas till i detta avsnitt:

[...]

Missbruk av dextrometorfan har rapporterats. Försiktighet rekommenderas särskilt för ungdomar och unga patienter, samt för patienter med tidigare missbruk eller tidigare användning av psykoaktiva ämnen.

[...]

Dextrometorfan bryts ner av leverenzymet cytokrom P450 2D6. Enzymets aktivitet är genetiskt betingad. Omkring 10 % av den allmänna befolkningen är dåliga metaboliserare av CYP2D6. Dåliga metaboliserare och patienter som samtidigt använder CYP2D6-hämmare kan få förstärkt och/eller förlängd effekt av dextrometorfan. Försiktighet ska därför iaktas för patienter som är långsamma metaboliserare av CYP2D6 eller använder CYP2D6-hämmare (se även avsnitt 4.5).

[...]

Avsnitt 4.5:

Följande stycke ska läggas till i detta avsnitt:

CYP2D6-hämmare

Dextrometorfan bryts ner av CYP2D6 och har en betydande första-passage-metabolism. Samtidig användning av potenta CYP2D6-hämmare kan öka dextrometorfankoncentrationen i kroppen till flera gånger högre än normalt. Detta ökar risken för att patienten ska drabbas av toxiska effekter av dextrometorfan (agitation, förvirring, tremor, insomni, diarré och andningsdepression) och utveckling av serotonin syndrom. Potenta CYP2D6-hämmare är fluoxetin, paroxetin, kinidin och terbinafin. Vid samtidig användning av kinidin har plasmakoncentrationerna av dextrometorfan ökat upp till 20 gånger, vilket har ökat läkemedlets biverkningar på centrala nervsystemet. Amiodaron, flekainid och propafenon, sertralin, bupropion, metadon, cinakalcet, haloperidol, perfenazin och tioridazin har också liknande effekter på nedbrytningen av dextrometorfan. Om CYP2D6-hämmare och dextrometorfan måste användas samtidigt ska patienten övervakas och dextrometorfandosen reduceras vid behov.

[...]

Avsnitt 5.2

Metabolism

Detta avsnitt ska lyda som följer:

Dextrometorfan genomgår snabb och omfattande första-passage-metabolism i levern efter peroral administrering. Genetiskt styrd O-demetylering (CYD2D6) är den viktigaste bestämningsfaktorn för dextrometorfans farmakokinetik hos friska försökspersoner.

Det verkar finnas olika distinkta fenotyper för denna oxideringsprocess, som leder till kraftigt varierande farmakokinetik hos olika personer. Ej nedbrutet dextrometorfan, tillsammans med de tre demetylerade morfinanmetaboliterna dextrorfan (även kallat 3-hydroxi-N-metylmorfinan), 3-hydroximorfinan och 3-metoximorfinan har återfunnits som konjugerade produkter i urinen.

Dextrorfan, som också har hostdämpande verkan, är den viktigaste metaboliten. Hos en del personer går nedbrytningen långsammare och oförändrat dextrometorfan dominerar i blodet och urinen.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Juli 2016 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	3 september 2016
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	2 november 2016