EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 September 2015
EMA/733977/2015
Procedure Management and Committees Support

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

Active substance: methylprednisolone

Procedure no.: PSUSA/00002026/201411

30 Churchill Place ● Canary Wharf ● London E14 5EU ● United Kingdom
Telephone +44 (0)20 3660 6000 **Facsimile** +44 (0)20 3660 5555
Send a question via our website www.ema.europa.eu/contact

An agency of the European Union

© European Medicines Agency, 2015. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

Annex I

Scientific conclusions and grounds for variation to the terms of the marketing authorisations

Scientific conclusions

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

Based on the review of data submitted within this single assessment procedure, cumulative reviews performed by the marketing authorisation holders (MAHs), and taking into account literature data, and information from the Eudravigilance database the PRAC considered it necessary to include the following adverse reactions: “leukocytosis”, “thrombotic events”, “epidural lipomatosis” and “chorioretinopathy” into the Product Information of all products containing methylprednisolone for systemic use.

In addition “hepatitis, Increased liver enzymes” should be included in the Product Information of parenteral formulation of methylprednisolone and ”Increased liver enzymes” should be included in the Product Information of oral formulation of methylprednisolone based on cumulative reviews of cases supporting a potential causal association with the use of methylprednisolone.

Moreover, a warning on the need for appropriate monitoring of the hepatobiliary disorders should be included for all products containing methylprednisolone for systemic use.

Therefore, in view of available data, the PRAC considered that changes to the product information of oral and parenteral medicinal products containing methylprednisolone were warranted.

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

Grounds recommending the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for methylprednisolone the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) methylprednisolone is favourable 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 methylprednisolone 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 Summary of Product Characteristics

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

Summary of Product Characteristics

1 - For all Oral formulations

The existing product information shall be amended (insertion, replacement or deletion of the text, as appropriate) to reflect the agreed wording as provided below:

- Section 4.4 Special warnings and precautions for use

[…]

Hepatobiliary effects

Rarely hepatobiliary disorders were reported, in the majority of cases reversible after withdrawal of therapy. Therefore appropriate monitoring is required.

[…]

- Section 4.8 Undesirable effects
  Hepatobiliary disorders: **Increase of liver enzymes**

2 - For all parenteral formulations

- Section 4.4

Hepatobiliary effects

Drug induced liver injury including acute hepatitis or Liver enzyme increase can result from cyclical pulsed IV methylprednisolone (usually at initial dose ≥ 1 g/day). Rare cases of hepatotoxicity have been reported. The time to onset can be several weeks or longer. In the majority of case reports resolution of the adverse events has been observed after treatment was discontinued. Therefore, appropriate monitoring is required.

- Section 4.8 Undesirable effects
  Hepatobiliary disorders: **Hepatitis, Increase of liver enzymes**

3 - For all oral and parenteral formulations

- Section 4.4

Thrombosis including venous thromboembolism has been reported to occur with corticosteroids. As a result corticosteroids should be used with caution in patients who have or may be predisposed to thromboembolic disorders.

- Section 4.8

The following adverse reactions should be added with a frequency unknown as indicated below:

[…]

Eye disorders: **Chorioretinopathy**

Blood and lymphatic system disorders: **Leukocytosis**

Vascular disorders: **Thrombotic events**

Metabolism and nutrition disorders: **Epidural lipomatosis**

Package Leaflet

- Section 4 Possible side effects

1. For all MAHs for Oral formulations, the existing product information shall be amended (insertion, replacement or deletion of the text, as appropriate) to reflect the agreed wording as provided below:

[…]

The following side effects have also been reported:

Not known (cannot be estimated from the available data)

Hepatobiliary disorders

Increase of liver enzymes

Blood and lymphatic system disorders

Increase of white blood cells

Metabolism and nutrition disorders

Accumulation of fat tissue on localized parts of the body

Vascular disorders

Increased clotting of the blood

Ophthalmic disorders

Disease of the retina and choroid membrane

2. For all MAHs for parenteral use, the existing product information shall be amended (insertion, replacement or deletion of the text, as appropriate) to reflect the agreed wording as provided below:

The following side effects have also been reported:

Not known (cannot be estimated from the available data)

Hepatobiliary disorders

Methylprednisolone can damage your liver, hepatitis and increase of liver enzymes have been reported.

Blood and lymphatic system disorders

Increase of white blood cells

Metabolism and nutrition disorders

Accumulation of fat tissue on localized parts of the body

Vascular disorders

Increased clotting of the blood

Ophthalmic disorders

Disease of the retina and choroid membrane

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	September CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	7 November 2015
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	6 January 2016

Приложение I

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

Научни заключения

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

Въз основа на прегледа на данните, подадени в рамките на тази процедура за единна оценка, кумулативните прегледи, извършени от притежателите на разрешения за употреба (ПРУ), и предвид литературните данни и информацията от базата данни Eudravigilance, PRAC счита за необходимо да се включат следните нежелани реакции: „левкоцитоза“, „тромботични инциденти“, „епидурална липоматоза“ и „хориоретинопатия“ в продуктовата информация на всички продукти, съдържащи метилпреднизолон за системно приложение.

Освен това в продуктовата информация на парентералната форма на метилпреднизолон трябва да се включи „хепатит, повишени чернодробни ензими“, а в продуктовата информация на пероралната форма на метилпреднизолон - „повишени чернодробни ензими“, въз основа на кумулативните прегледи на случаи, подкрепящи причинно-следствената връзка с употребата на метилпреднизолон.

Също така за всички продукти, съдържащи метилпреднизолон за системно приложение, трябва да се включи и предупреждение за необходимостта от съответно проследяване за хепатобилиарни нарушения.

Следователно, с оглед на наличните данни, PRAC счита за основателни измененията в продуктовата информация на пероралните и парентералните лекарствени продукти, съдържащи метилпреднизолон.

CMDh е съгласен с научните заключения на PRAC.

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

Въз основа на научните заключения за метилпреднизолон CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното(ите) вещество(а) метилпреднизолон, е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продукта(ите), попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъдат изменени. В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи метилпреднизолон, 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 продуктовата информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национална процедура

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката

Кратка характеристика на продукта

1 - За всички перорални форми

Съществуващата продуктова информация трябва да се измени (съответно добавяне, замяна или изтриване на текст), за да отразява съгласувания текст, както следва:

- Точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

[…]

Хепатобилиарни ефекти

В редки случаи се съобщава за хепатобилиарни нарушения, повечето от които са били обратими след спиране на лечението. По тази причина е необходимо съответно проследяване.

[…]

- Точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции

  Хепатобилиарни нарушения: **Повишаване на чернодробните ензими**

2 - За всички парентерални форми

- Точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хепатобилиарни ефекти

Свързано с лекарството чернодробно увреждане, включително остър хепатит или повишаване на чернодробните ензими, може да възникне в резултат на циклична пулсова терапия с метилпреднизолон за интравенозно приложение (обикновено при начална доза ≥ 1 g/ден). Съобщават се редки случаи на хепатотоксичност. Времето до поява може да бъде няколко седмици или по-дълго. В мнозинството от съобщаваните случаи се наблюдава отшумяване на нежеланите събития след спиране на лечението. По тази причина е необходимо съответно проследяване.

- Точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции

  Хепатобилиарни нарушения: **Хепатит, повишаване на чернодробните ензими**

3 - За всички перорални и парентерални форми

- Точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съобщава се за поява на тромбоза, включително венозен тромбоемболизъм, при лечение с кортикостероиди. По тази причина кортикостероидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти, които имат или може да са предразположени към тромбоемболични нарушения.

- Точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени с неизвестна честота, както е указано по-долу:

[…]

Нарушения на очите: **Хориоретинопатия**

Нарушения на кръвта и лимфната система: **Левкоцитоза**

Съдови нарушения: **Тромботични инциденти**

Нарушения на метаболизма и храненето: **Епидурална липоматоза**

Листовка

- Точка 4 Възможни нежелани реакции

1. За всички ПРУ на перорални форми съществуващата продуктова информация трябва да се измени (съответно добавяне, замяна или изтриване на текст), за да отразява съгласувания текст, поместен по-долу:

[…]

Съобщават се също следните нежелани реакции:

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Хепатобилиарни нарушения

Повишаване на чернодробните ензими

Нарушения на кръвта и лимфната система

Увеличаване на броя на белите кръвни клетки

Нарушения на метаболизма и храненето

Натрупване на мастна тъкан в определени части на тялото

Съдови нарушения

Повишено съсирване на кръвта

Нарушения на очите

Заболяване на ретината и хориоидеята

2. За всички ПРУ на форми за парентерално приложение съществуващата продуктова информация трябва да се измени (съответно добавяне, замяна или изтриване на текст), за да отразява съгласувания текст, поместен по-долу:

Съобщават се също следните нежелани реакции:

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Хепатобилиарни нарушения

Метилпреднизолон може да увреди черния Ви дроб – съобщава се за хепатит и повишаване на чернодробните ензими.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Увеличаване на броя на белите кръвни клетки

Нарушения на метаболизма и храненето

Натрупване на мастна тъкан в определени части на тялото

Съдови нарушения

Повишено съсирване на кръвта

Нарушения на очите

Заболяване на ретината и хориоидеята

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	м. септември 2015 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	7 ноември 2015 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	6 януари 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) methylprednisolonu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Po posouzení údajů předložených v rámci tohoto jednotného hodnocení, a souhrných údajů předložených držiteli rozhodnutí o registraci (MAH) a s přihlédnutím k údajům uvedeným v literatuře a informacím z databáze Eudravigilance považuje výbor PRAC za nezbytné, aby byly následující nežádoucí účinky: „leukocytóza“, „trombotické příhody“, „epidurální lipomatóza“ a „chorioretinopatie“ uvedeny v textech doprovázejících všechny přípravky obsahující methylprednisolon pro systémové použití.

Na základě celkového zhodnocení kazuistik, které svědčí pro možné kauzální spojení s užíváním methylprednisolonu musí být v textech doprovázejících parenterální formy přípravků obsahujících methylprednisolon navíc uvedeny „hepatiti, zvýšené hodnoty jaterních enzymů" a v textech perorálních lékových forem přípravků obsahujících methylprednisolon musí být uvedeny „zvýšené hodnoty jaterních enzymů“.

Dále musí být u všech přípravků obsahujících methylprednisolon pro systémové použití uvedeno upozornění na nutnost vhodného sledování výskytu poruch jater a žlučových cest.

Proto vzhledem k dostupným údajům považuje výbor PRAC změny v textech doprovázejících perorální i parenterální formy přípravků obsahujících methylprednisolon za odůvodněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění pro doporučení změny v registraci

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

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

Příloha II

Změny v údajích o přípravku registrovaných národní procedurou

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace

Souhrn údajů o přípravku

1 - Pro všechny perorální lékové formy

Stávající údaje o přípravku musí být změněny (vložením, nahrazením nebo odstraněním textu dle vhodnosti) tak, aby obsahovaly informace uvedené níže ve schváleném znění:

- Bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

[…]

Účinky na játra a žlučové cesty

Vzácně byly hlášeny poruchy jater a žlučových cest, které byly ve většině případů reverzibilní po přerušení léčby. Proto je nutné pacienta vhodným způsobem sledovat.

[…]

- Bod 4.8 Nežádoucí účinky

Poruchy jater a žlučových cest: **Zvýšené hodnoty jaterních enzymů**

2 - Pro všechny parenterální lékové formy

- Bod 4.4

Účinky na játra a žlučové cesty

Poškození jater vyvolané lékem včetně akutní hepatitidy nebo zvýšení hodnot jaterních enzymů může být následkem cyklického pulzního intravenózního podávání methylprednisolonu (obvykle při počáteční dávce ≥ 1 g/den). Byly hlášeny vzácné případy hepatotoxicity. Doba do vzniku může být několik týdnů nebo delší. Ve většině hlášených případů nežádoucí účinky ustoupily po vysazení léčby. Proto je nutné pacienta vhodným způsobem sledovat.

- Bod 4.8 Nežádoucí účinky

Poruchy jater a žlučových cest: **Hepatitida, zvýšené hodnoty jaterních enzymů**

3 ***- Pro všechny perorální a parenterální lékové formy***

- Bod 4.4

Při podávání kortikosteroidů byl hlášenvýskyt trombózy, včetně venózní tromboembolie. Proto se kortikosteroidy musí používat s opatrností u pacientů, kteří trpí tromboembolickými poruchami nebo k nim mohou mít predispozici.

- Bod 4.8

Je třeba přidat následující nežádoucí účinky s frekvencí „není známo“, jak je uvedeno níže:

[…]

Poruchy oka: **Chorioretinopatie**

Poruchy krve a lymfatického systému: **Leukocytóza**

Cévní poruchy: **Trombotické příhody**

Poruchy metabolismu a výživy: **Epidurální lipomatóza**

Příbalová informace

- Bod 4 Možné nežádoucí účinky

1. Pro všechny držitele rozhodnutí o registraci pro perorální lékové formy musí být stávající údaje o přípravku změněny (vložením, nahrazením nebo odstraněním textu dle vhodnosti) tak, aby obsahovaly informace uvedené níže ve schváleném znění:

[…]

Také byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy jater a žlučových cest

Zvýšené hodnoty jaterních enzymů

Poruchy krve a lymfatického systému

Zvýšený počet bílých krvinek

Poruchy metabolismu a výživy

Nahromadění tukové tkáně na některých částech těla

Cévní poruchy

Zvýšená srážlivost krve

Poruchy oka

Onemocnění sítnice a cévnatky

2. Pro všechny držitele rozhodnutí o registraci pro parenterální lékové formy musí být stávající údaje o přípravku změněny (vložením, nahrazením nebo odstraněním textu dle vhodnosti) tak, aby obsahovaly informace uvedené níže ve schváleném znění:

Také byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy jater a žlučových cest

Methylprednisolon může poškodit játra, byl hlášen výskyt zánětu jater a zvýšení hodnot jaterních enzymů.

Poruchy krve a lymfatického systému

Zvýšený počet bílých krvinek

Poruchy metabolismu a výživy

Nahromadění tukové tkáně na některých částech těla

Cévní poruchy

Zvýšená srážlivost krve

Poruchy oka

Onemocnění sítnice a cévnatky

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro realizaci dohody

Přijetí dohody skupinou CMDh:	Schůze skupiny CMDh v září
Předání překladů příloh příslušným vnitrostátním orgánům k souhlasu:	07/11/2015
Realizace dohody členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	06/01/2016

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for methylprednisolon har givet anledning til følgende videnskabelige konklusioner:
På basis af gennemgangen af data indsendt under denne PSUR-vurdering og kumulative evalueringer foretaget af indehaverne af markedsføringstilladelse (MAH'er) og under hensyntagen til data i litteraturen og oplysninger fra Eudravigilance-databasen, har PRAC fundet det nødvendigt at tilføje følgende bivirkninger: "leukocytose", "trombotiske hændelser", "epidural lipomatose" og "chorioretinopati" i produktinformationen for alle produkter til systemisk brug, der indeholder methylprednisolon.

Desuden skal "hepatitis" og "forhøjede leverenzymtal" tilføjes produktinformationen for parenterale formuleringer af methylprednisolon, og "forhøjede leverenzymtal" skal tilføjes produktinformationen for oral formulering af methylprednisolon på basis af kumulative evalueringer af tilfælde, som understøtter en potentiel kausal sammenhæng med brugen af methylprednisolon.

Derudover skal der tilføjes en advarsel om, at der skal foretages hensigtsmæssig overvågning af sygdomme i lever og galdeveje i produktinformationen for alle produkter til systemisk brug, der indeholder methylprednisolon.

På baggrund af de tilgængelige data var PRAC af den opfattelse, at en ændring af produktinformationen for orale og parenterale lægemidler, der indeholder methylprednisolon, er påkrævet.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for at anbefale ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

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

Det er CMDh's opfattelse, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering skal ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende methylprednisolon aktuelt er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændring/ændringer i disse markedsføringstilladelser.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/-midler

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresuméet.

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i indlægssedlen.

Produktresumé

1 - For alle orale formuleringer

Den eksisterende produktinformation skal ændres (indsættelse, erstatning eller sletning af teksten, alt efter relevans), så teksten svarer til nedenstående vedtagne tekst :

- Pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

[...]

Lever og galdeveje

Sygdomme i lever og galdeveje er sjældent rapporteret og de fleste tilfælde er reversible efter seponering af behandlingen. Hensigtsmæssig overvågning er derfor nødvendig.

[...]

- Pkt. 4.8 Bivirkninger

Lever og galdeveje**: Forhøjede leverenzymtal**

[...]

2 - For alle parenterale formuleringer

- Pkt. 4.4

Lever og galdeveje

Cyklisk pulserende intravenøs administration af methylprednisolon kan medføre lægemiddelinduceret leverskade herunder akut hepatitis eller forhøjede leverenzymtal (sædvanligvis ved en startdosis på ≥ 1 g/daglig). Der er rapporteret sjældne tilfælde af hepatotoksicitet. Tiden til indtræden kan være flere uger eller længere. Det er observeret, at denne bivirkning i de fleste tilfælde forsvinder efter seponering af behandling. Hensigtsmæssig overvågning er derfor nødvendig.

- Pkt. 4.8 Bivirkninger

Lever og galdeveje: **Hepatitis, forhøjede leverenzymtal**

3. For alle orale og parenterale formuleringer

- Pkt. 4.4

Der er rapporteret trombose, herunder venøs tromboemboli, ved brug af kortikosteroider. Kortikosteroider bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter som har eller som er disponerede for tromboemboliske lidelser.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkninger skal tilføjes med ukendt hyppighed som angivet nedenfor:

Øjne: **Chorioretinopati**

Blod og lymfesystem: **Leukocytose**

Vaskulære sygdomme: **Trombotiske hændelser**

Metabolisme og ernæring: **Epidural lipomatose**

Indlægsseddel

- Pkt. 4 Bivirkninger

1. For alle indehavere af markedsføringstilladelse til orale formuleringer skal den eksisterende produktinformation ændres (indsættelse, erstatning eller sletning af teksten, alt efter relevans), så teksten svarer til nedenstående vedtagne tekst:

[…]

Følgende bivirkninger er også rapporteret:

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Lever og galdeveje

Forhøjede levertal

Blod og lymfesystem

Forhøjet antal hvide blodlegemer

Metabolisme og ernæring

Ophobning af fedtvæv på lokaliserede dele af kroppen

Vaskulære sygdomme

En øget blodprop dannelse

Øjne

Sygdom i nethinden og årehinden

2. For alle indehavere af markedsføringstilladelse til parenteral anvendelse skal den eksisterende produktinformation ændres (indsættelse, erstatning eller sletning af teksten, alt efter relevans), så teksten afspejler den vedtagne ordlyd som angivet nedenfor:

Følgende bivirkninger er også rapporteret:

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Lever og galdeveje

Methylprednisolon kan skade din lever. Hepatitis og et forhøjet antal levertal er rapporteret.

Blod og lymfesystem

Forhøjet antal hvide blodlegemer

Metabolisme og ernæring

Ophobning af fedtvæv på lokaliserede dele af kroppen

Vaskulære sygdomme

En øget blodprop dannelse

Øjne

Sygdom i nethinden og årehinden

Bilag III

Tidsplan for implementering af aftalen

Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	CMDh-møde september 2015
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	07 november 2015
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	06 januar 2016

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC im PSUR-Bewertungsverfahren für Methylprednisolon wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Auf Grundlage der Überprüfung der im Rahmen dieses Single Assessment eingereichten Daten und der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen durchgeführten Gesamtbetrachtungen (Cumulative Reviews) sowie unter Berücksichtigung von Literaturdaten und Informationen aus der EudraVigilance-Datenbank hielt es der PRAC für erforderlich, die folgenden Nebenwirkungen in die Produktinformationen aller Produkte, die Methylprednisolon zur systemischen Anwendung enthalten, aufzunehmen: „Leukozytose“, „thrombotische Ereignisse“, „epidurale Lipomatose“ und „Chorioretinopathie“.

Außerdem sollten „Hepatitis“ und „erhöhte Leberenzyme“ in die Produktinformationen parenteraler Darreichungsformen von Methylprednisolon aufgenommen werden und „erhöhte Leberenzyme“ sollte basierend auf Gesamtbetrachtungen von Fällen, die einen potenziellen Kausalzusammenhang mit der Anwendung von Methylprednisolon unterstützen, in die Produktinformationen oraler Darreichungsformen von Methylprednisolon aufgenommen werden.

Ferner sollte ein Warnhinweis bezüglich der Erfordernis einer angemessenen Überwachung auf Leber- und Gallenerkrankungen bei allen Produkten, die Methylprednisolon zur systemischen Anwendung enthalten, aufgenommen werden.

Daher war der PRAC angesichts der verfügbaren Daten der Auffassung, dass Änderungen an den Produktinformationen oraler und parenteraler Arzneimittel, die Methylprednisolon enthalten, erforderlich sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

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

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Methylprednisolon der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die den Wirkstoff/die Wirkstoffe Methylprednisolon enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, positiv 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 Methylprednisolon 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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen

In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1 - Für alle oralen Darreichungsformen

Die bestehenden Produktinformationen sollten abgeändert werden (durch entsprechende Einfügungen, Ersetzungen oder Löschungen von Text), so dass sie mit dem unten angegebenen vereinbarten Wortlaut übereinstimmen:

- Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[…]

Hepatobiliäre Wirkungen

Selten wurden Leber-und Gallenerkrankungen berichtet, diese waren in den meisten Fällen nach Absetzen der Behandlung reversibel. Daher besteht die Notwendigkeit einer geeigneten Überwachung.

[…]

Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen

- Leber-und Gallenerkrankungen: **Erhöhung von Leberenzymen**

2 - *Für alle parenteralen Darreichungsformen*

- Abschnitt 4.4

Hepatobiliäre Wirkungen

Arzneimittelbedingte Leberschäden, einschließlich akuter Hepatitis und Erhöhung von Leberenzymen, können aufgrund einer zyklischen Methylprednisolon-i.v.-Stoßtherapie auftreten (in der Regel bei Anfangsdosis ≥ 1 g/Tag). Seltene Fälle von Hepatotoxizität wurden berichtet. Die Zeit bis zum Ausbruch kann mehrere Wochen oder länger betragen. In den meisten Fallberichten wurde eine Resolution der unerwünschten Ereignisse nach Absetzen der Behandlung berichtet. Daher ist eine angemessene Überwachung erforderlich.

- Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen
  Leber-und Gallenerkrankungen: **Hepatitis, Erhöhung von Leberenzymen**

3. - Für alle oralen und parenteralen Darreichungsformen

- Abschnitt 4.4

Ein Auftreten von Thrombose einschließlich venöser Thromboembolie unter Kortikosteroiden wurde berichtet. Daher sollten Kortikosteroide bei Patienten, die an thromboembolischen Erkrankungen leiden oder für solche anfällig sind, mit Vorsicht angewendet werden.

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenwirkungen sollten mit einer Häufigkeit von „nicht bekannt“ wie unten angegeben hinzugefügt werden:

[…]

Augenerkrankungen: **Chorioretinopathie**

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: **Leukozytose**

Gefäßerkrankungen: **thrombotische Ereignisse**

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: **epidurale Lipomatose**

Packungsbeilage

- Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

1. Für alle Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für orale Darreichungsformen sollten die bestehenden Produktinformationen dahingehend abgeändert werden (durch entsprechende Einfügungen, Ersetzungen oder Löschungen von Text), dass sie mit dem unten angegebenen vereinbarten Wortlaut übereinstimmen:

[…]

Darüber hinaus wurden folgende Nebenwirkungen berichtet:

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Leber-und Gallenerkrankungen

Erhöhung von Leberenzymen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Vermehrung der weißen Blutkörperchen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Fettablagerungen in verschiedenen Teilen des Körpers

Gefäßerkrankungen

Verstärkte Blutgerinnung

Augenerkrankungen

Erkrankung der Netzhaut und der Aderhaut

2. Für alle Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Parenteralia sollten die bestehenden Produktinformationen dahingehend abgeändert werden (durch entsprechende Einfügungen, Ersetzungen oder Löschungen von Text), dass sie mit dem unten angegebenen vereinbarten Wortlaut übereinstimmen:

Darüber hinaus wurden folgende Nebenwirkungen berichtet:

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Leber-und Gallenerkrankungen

- **Methylprednisolon kann Ihre Leber schädigen, es wurde über Hepatitis und erhöhte Leberenzyme berichtet.**

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

- **Vermehrung der weißen Blutkörperchen**

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

- **Fettablagerungen in verschiedenen Teilen des Körpers**

Gefäßerkrankungen

- **Verstärkte Blutgerinnung**

Augenerkrankungen

- **Erkrankung der Netzhaut und der Aderhaut**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im September
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	07.11.2015
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichen der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	06.01.2016

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων αδειών κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη μεθυλπρεδνιζολόνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Με βάση την εξέταση των υποβληθέντων δεδομένων σε αυτήν τη μεμονωμένη διαδικασία αξιολόγησης, τους συνολικούς ελέγχους που διενεργήθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) και λαμβάνοντας υπόψη τα βιβλιογραφικά δεδομένα, καθώς και στοιχεία από τη βάση δεδομένων της Eudravigilance, η PRAC έκρινε απαραίτητο να συμπεριληφθούν οι εξής ανεπιθύμητες ενέργειες: «λευκοκυττάρωση», «θρομβωτικά συμβάντα», «επισκληρίδια λιπωμάτωση» και «χοριοαμφιβληστροειδίτιδα» στις Πληροφορίες Προϊόντος όλων των προϊόντων που περιέχουν μεθυλπρεδνιζολόνη για συστηματική χρήση.

Επιπλέον, η «ηπατίτιδα, Αυξημένα ηπατικά ένζυμα» θα πρέπει να περιλαμβάνεται στις Πληροφορίες Προϊόντος των παρεντερικών σκευασμάτων μεθυλπρεδνιζολόνης, ενώ τα «Αυξημένα ηπατικά ένζυμα» θα πρέπει να περιλαμβάνονται στις Πληροφορίες Προϊόντος των από του στόματος σκευασμάτων μεθυλπρεδνιζολόνης βάσει αθροιστικών εξετάσεων περιστατικών που υποστηρίζουν πιθανή αιτιώδη σχέση με τη χρήση μεθυλπρεδνιζολόνης.

Επίσης, μια προειδοποίηση σχετικά με την ανάγκη κατάλληλης παρακολούθησης των διαταραχών του ήπατος και των χοληφόρων θα πρέπει να περιλαμβάνεται σε όλα τα προϊόντα που περιέχουν μεθυλπρεδνιζολόνη για συστηματική χρήση.

Συνεπώς, εν όψει των διαθέσιμων στοιχείων, η PRAC θεώρησε ότι δικαιολογούνται αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος των από του στόματος και παρεντερικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεθυλπρεδνιζολόνη.

Η Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα που συνάγονται από την PRAC.

Λόγοι για τους οποίους συνιστάται η τροποποίηση των όρων άδειας(αδειών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη μεθυλπρεδνιζολόνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του(των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ντων) που περιέχει(-ουν) τη δραστική ουσία μεθυλπρεδνιζολόνη παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων, που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ, πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν επιπρόσθετα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεθυλπρεδνιζολόνη και διαθέτουν επί του παρόντος άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα ΙΙ

Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των εγκεκριμένων σε εθνικό επίπεδο φαρμακευτικών προϊόντων

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

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

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

1 – Για όλα τα σκευάσματα από του στόματος

Οι υπάρχουσες πληροφορίες προϊόντος θα πρέπει να τροποποιηθούν (εισαγωγή, αντικατάσταση ή διαγραφή κειμένου, όπως κρίνεται κατάλληλο) ώστε να αντανακλούν τη συμφωνημένη διατύπωση όπως παρέχεται πιο κάτω:

- Παράγραφος 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

[…]

Επιδράσεις στο ήπαρ και τα χοληφόρα

Αναφέρθηκαν σπάνια διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων, οι οποίες, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, ήταν αναστρέψιμες μετά από τη διακοπή της θεραπείας. Συνεπώς, απαιτείται κατάλληλη παρακολούθηση.

[…]

- Παράγραφος 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

  Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων: **Αύξηση των ηπατικών ενζύμων**

2 - Για όλα τα παρεντερικά σκευάσματα

- Παράγραφος 4.4

Επιδράσεις στο ήπαρ και τα χοληφόρα

Η επαγόμενη από φάρμακα βλάβη του ήπατος, συμπεριλαμβανομένων της οξείας ηπατίτιδας και της αύξησης των ηπατικών ενζύμων, μπορεί να προκληθεί από κυκλική κατά ώσεις χορήγηση ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης (συνήθως σε αρχική δόση ≥ 1 g/ημέρα). Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις ηπατοτοξικότητας. Ο χρόνος έως την εκδήλωση μπορεί να είναι αρκετές εβδομάδες ή και περισσότερο. Στην πλειονότητα των αναφορών περιπτώσεων, παρατηρήθηκε υποχώρηση των ανεπιθύμητων συμβάντων μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνεπώς, απαιτείται κατάλληλη παρακολούθηση.

- Παράγραφος 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

  Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων: **Ηπατίτιδα, αύξηση των ηπατικών ενζύμων**

3- Για όλα τα παρεντερικά και από του στόματος σκευάσματα

- Παράγραφος 4.4

Με τη χρήση κορτικοστεροειδών έχει αναφερθεί η εκδήλωση θρόμβωσης, συμπεριλαμβανομένης της φλεβικής θρομβοεμβολής. Ως αποτέλεσμα, τα κορτικοστεροειδή πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν

<u>θρομβοεμβολικές διαταραχές ή μπορεί να παρουσιάζουν προδιάθεση σε θρομβοεμβολικές διαταραχές</u>

- Παράγραφος 4.8

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να προστεθούν με συχνότητα «μη γνωστή» όπως υποδεικνύεται παρακάτω:

[…]

<u>Οφθαλμικές διαταραχές</u>: **<u>Χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια</u>**

<u>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</u>: **<u>Λευκοκυττάρωση</u>**

<u>Αγγειακές διαταραχές</u>: **<u>Θρομβωτικά συμβάντα</u>**

<u>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</u>: **<u>Επισκληρίδια λιπωμάτωση</u>**

Φύλλο οδηγιών χρήσης

- Παράγραφος 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

1. Για όλους τους ΚΑΚ για σκευάσματα από του στόματος, οι υπάρχουσες πληροφορίες προϊόντος θα πρέπει να τροποποιηθούν (εισαγωγή, αντικατάσταση ή διαγραφή κειμένου, όπως κρίνεται κατάλληλο) ώστε να αντανακλούν τη συμφωνημένη διατύπωση όπως παρέχεται πιο κάτω:

[…]

<u>Έχουν επίσης αναφερθεί οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:</u>

<u>Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)</u>

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

<u>Αύξηση των ηπατικών ενζύμων</u>

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

<u>Αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων</u>

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

<u>Συσσώρευση λιπώδους ιστού σε εντοπισμένα σημεία του σώματος</u>

Αγγειακές διαταραχές

<u>Αυξημένη πηκτικότητα του αίματος</u>

Οφθαλμικές διαταραχές

<u>Νόσος του αμφιβληστροειδούς και της χοριοειδούς μεμβράνης</u>

2. Για όλους τους ΚΑΚ για σκευάσματα για παρεντερική χρήση, οι υπάρχουσες πληροφορίες προϊόντος θα πρέπει να τροποποιηθούν (εισαγωγή, αντικατάσταση ή διαγραφή κειμένου, όπως κρίνεται κατάλληλο) ώστε να αντανακλούν τη συμφωνημένη διατύπωση όπως παρέχεται πιο κάτω:

Έχουν επίσης αναφερθεί οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Η μεθυλπρεδνιζολόνη μπορεί να προκαλέσει βλάβη του ήπατος, ενώ έχει αναφερθεί ηπατίτιδα και αύξηση των ηπατικών ενζύμων.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συσσώρευση λιπώδους ιστού σε εντοπισμένα σημεία του σώματος

Αγγειακές διαταραχές

Αυξημένη πηκτικότητα του αίματος

Οφθαλμικές διαταραχές

Νόσος του αμφιβληστροειδούς και της χοριοειδούς μεμβράνης

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Σεπτέμβριο
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	7 Νοεμβρίου 2015
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκ λοφορίας):	6 Ιανουαρίου 2016

Anexo I

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

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta el Informe de Evaluación emitido por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPSs) para metilprednisolona, las conclusiones científicas son las siguientes:

De conformidad con la revisión de datos incluidos en este procedimiento de evaluación única, las revisiones acumuladas realizadas por los Titulares de las Autorizaciones de Comercialización (TAC) y teniendo en cuenta los datos publicados y la información obtenida de la base de datos EudraVigilance, el PRAC consideró necesario incluir las siguientes reacciones adversas: «leucocitosis», «acontecimientos trombóticos», «lipomatosis epidural» y «coriorretinopatía» en la Información del Producto de todos los medicamentos que contengan metilprednisolona para uso sistémico.

Además, en base a las revisiones acumuladas de casos que apoyan una posible relación causal con el uso de metilprednisolona, se deben incluir en la Información del Producto de la formulación parenteral de metilprednisolona «hepatitis» y «enzimas hepáticas aumentadas», y en la Información del Producto de la formulación oral de metilprednisolona «enzimas hepáticas aumentadas».

Asimismo, en todos los medicamentos que contienen metilprednisolona para uso sistémico se debe incluir una advertencia sobre la necesidad de un adecuado seguimiento de los trastornos hepatobiliares.

Por tanto, a la vista de los datos disponibles, el PRAC consideró que los cambios en la información del producto de los medicamentos orales y parenterales con metilprednisolona estaban justificados.

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

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para metilprednisolona, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen el (los) principio activo(s) metilprednisolona es favorable supeditado 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 metilprednisolona 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 Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

1 – Para todas las formulaciones orales

La información del producto existente se modificará (inserción, sustitución o eliminación de texto, según proceda) para reflejar el texto acordado que se indica a continuación:

- Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

[…]

Efectos hepatobiliares

En raras ocasiones se notificaron trastornos hepatobiliares, en la mayoría de los casos reversibles tras la retirada del tratamiento. Por tanto, se requiere un seguimiento adecuado.

[…]

- Sección 4.8 Reacciones adversas

Trastornos hepatobiliares: **enzimas hepáticas aumentadas**

2 - Para todas las formulaciones parenterales

- Sección 4.4

Efectos hepatobiliares

La administración de metilprednisolona en inyección cíclica IV (normalmente en una dosis inicial de ≥ 1 g/día) puede provocar lesión hepática inducida por fármacos, como hepatitis aguda o enzimas hepáticas aumentadas. Se han notificado casos raros de hepatotoxicidad. El tiempo de aparición de estas reacciones adversas puede ser de varias semanas o más. En la mayor parte de los casos notificados se observó la resolución de las reacciones adversas tras la interrupción del tratamiento. Por tanto, se requiere un seguimiento adecuado.

- Sección 4.8 Reacciones adversas

Trastornos hepatobiliares: **hepatitis, enzimas hepáticas aumentadas**

3 - Para todas las formulaciones orales y parenterales

- Sección 4.4

Se ha notificado trombosis, incluyendo el tromboembolismo venoso, con el uso de corticosteroides. Por tanto, los corticosteroides se deben utilizar con precaución en los pacientes que tienen o podrían tener predisposición a sufrir trastornos tromboembólicos.

- Sección 4.8

Se deben añadir las siguientes reacciones adversas con una frecuencia no conocida como se indica a continuación:

[…]

Trastornos oculares: **coriorretinopatía**

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: **leucocitosis**

Trastornos vasculares: **acontecimientos trombóticos**

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: **lipomatosis epidural**

Prospecto

- Sección 4 Posibles efectos adversos

1. Para todos los TACs de formulaciones orales, la información del producto existente se modificará (inserción, sustitución o eliminación de texto, según proceda) para reflejar el texto acordado que se indica a continuación:

[…]

También se han comunicado los siguientes efectos adversos:

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos hepatobiliares

enzimas hepáticas aumentadas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Recuento elevado de leucocitos

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Acumulación de tejido adiposo en partes localizadas del cuerpo

Trastornos vasculares

Aumento de coágulos en la sangre

Trastornos oculares

Enfermedad de la retina y de la membrana coroidea

2. Para todos los TACs de formulaciones parenterales, la información del producto existente se modificará (inserción, sustitución o eliminación de texto, según proceda) para reflejar el texto acordado que se indica a continuación:

También se han comunicado los siguientes efectos adversos:

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos hepatobiliares

La metilprednisolona puede dañar su hígado: se han comunicado casos de hepatitis y enzimas hepáticas aumentadas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Recuento elevado de leucocitos

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Acumulación de tejido adiposo en partes localizadas del cuerpo

Trastornos vasculares

Aumento de coágulos en la sangre

Trastornos oculares

Enfermedad de la retina y de la membrana coroidea

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en septiembre
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	7/noviembre/2015
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	6/enero/2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamiskomitee hindamisaruannet metüülprednisolooni perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Tuginedes perioodilise ohutusaruande andmetele, müügiloa hoidjate poolt läbiviidud kumulatiivsetele ülevaadetele, kirjandusest pärinevate andmete ja andmebaasist EudraVigilance saadud teabele, pidas ravimiohutuse riskihindamiskomitee vajalikuks lisada kõigi süsteemseks kasutamiseks mõeldud metüülprednisolooni sisaldavate ravimite teabesse järgmised kõrvaltoimed: leukotsütoos, trombootilised nähud, epiduraalne lipomatoos ja korioretinopaatia.

Lisaks tuleb juhtude, mille korral oli olemas põhjuslik seos metüülprednisolooni kasutamise ja kõrvaltoime tekke vahel, kumulatiivse ülevaate põhjal lisada metüülprednisolooni parenteraalse ravimvormi ravimiteabesse ka hepatiit ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ning metüülprednisolooni suukaudse ravimvormi ravimiteabesse maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Peale selle tuleb kõigi süsteemseks kasutamiseks mõeldud metüülprednisolooni sisaldavate ravimite juurde lisada hoiatus maksa ja sapiteede häirete asjakohase jälgimise vajaduse kohta.

Arvestades olemasolevate andmetega, pidas ravimiohutuse riskihindamiskomitee vajalikuks metüülprednisolooni sisaldavate suukaudsete ja parenteraalsete ravimpreparaatide teabe muutmist.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamiskomitee poolt esitatud teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Metüülprednisolooni kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainet metüülprednisoloon sisaldava(te) ravimi(te) kasu/riski suhe on soodne juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hinnangus käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele metüülprednisolooni sisaldavatele ravimitele, soovitab Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

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

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastesse lõikudesse

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe asjakohastesse lõikudesse

Ravimi omaduste kokkuvõte

1 – Kõik suukaudsed ravimvormid

Olemasolevat ravimiteavet tuleb parandada (teksti vajaduse korral täiendada, asendada või kustutada) nii, et see vastaks alltoodud sõnastusele.

- Lõik 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

[…]

Maksa ja sapiteede häired

Harvadel juhtudel teatati maksa ja sapiteede häiretest, mis taandusid enamikul kordadel pärast ravi katkestamist. Seetõttu on patsiendi asjakohane jälgimine vajalik.

[…]

Lõik 4.8 Kõrvaltoimed

-

Maksa ja sapiteede häired: **suurenenud maksaensüümide aktiivsus**

2 - Kõik parenteraalsed ravivormid

- Lõik 4.4

Maksa ja sapiteede häired

Metüülprednisolooni (tavaline algannus ≥ 1 g päevas) intravenoosse tsüklilise pulssteraapia manustamise tulemusena võib ilmneda ravimist põhjustatud maksakahjustus, sh äge hepatiit või maksaensüümide suurenenud aktiivsus. Teatatud on harvadest hepatotoksilisuse juhtudest. Kahjustuse avaldumiseni võib kuluda mitu nädalat või veelgi kauem. Enamikul teatatud juhtudest taandusid kõrvaltoimed pärast ravi katkestamist. Seetõttu on patsiendi asjakohane jälgimine vajalik.

- Lõik 4.8 Kõrvaltoimed
  Maksa ja sapiteede häired: **hepatiit, suurenenud maksaensüümide aktiivsus**

3 – Kõik suukaudsed ja parenteraalsed ravivormid

- Lõik 4.4

Kortikosteroidide kasutamisel on teatatud tromboosi esinemisest, sh venoossest trombembooliast. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik kortikosteroidide kasutamisel patsientidel, kellel esinevad trombembolsed häired või kellel võib olla soodumus nende tekkeks.

- Lõik 4.8

Tuleb lisada järgmised teadmata sagedusega kõrvaltoimed, nagu allpool kirjeldatud.

[…]

Silma kahjustused: **korioretinopaatia**

Vere ja lümfisüsteemi häired: **leukotsütoos**

Vaskulaarsed häired: **trombootilised nähud**

Ainevahetus- ja toitumishäired: **epiduraalne lipomatoos**

Pakendi infoleht

- Lõik 4 Võimalikud kõrvaltoimed

1. Kõigi suukaudsete ravimvormide müügiloa hoidjatel tuleb olemasolevat ravimiteavet parandada (teksti vajaduse korral täiendada, asendada või kustutada) nii, et see vastaks alltoodud sõnastusele.

[…]

Teatatud on ka järgmistest kõrvaltoimetest.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Maksa ja sapiteede häired

Suurenenud maksaensüümide aktiivsus

Vere ja lümfisüsteemi häired

Vere valgeliblede arvu suurenemine

Ainevahetus- ja toitumishäired

Rasvkoe kogunemine kehaosadele

Vaskulaarsed häired

Vere hüübimise suurenemine

Silma kahjustused

Võrkkesta ja koroidea membraani haigus

2. Kõigi parenteraalsete ravimvormide müügiloa hoidjatel tuleb olemasolevat ravimiteavet parandada (teksti vajaduse korral täiendada, asendada või kustutada) nii, et see vastaks alltoodud sõnastusele.

Teatatud on ka järgmistest kõrvaltoimetest.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Maksa ja sapiteede häired

Metüülprednisoloon võib kahjustada maksa. On teatatud hepatiidi esinemisest ja suurenenud maksaensüümide aktiivsusest.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Vere valgeliblede arvu suurenemine

Ainevahetus- ja toitumishäired

Rasvkoe kogunemine kehaosadele

Vaskulaarsed häired

Vere hüübimise suurenemine

Silma kahjustused

Võrkkesta ja soonkesta membraani haigus

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi septembri koosolek
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele;	07/11/2015
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	06/01/2016

LIITE I

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt metyyliprednisolonia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Tässä yksittäisessä arviointimenettelyssä arvioitujen tietojen ja myyntiluvan haltijoiden tekemien kumulatiivisten katsausten perusteella ja ottaen huomioon kirjallisuudessa esitetyt tiedot sekä EudraVigilance-tietokannasta saadut tiedot PRAC katsoi tarpeelliseksi, että seuraavat haittavaikutukset sisällytetään kaikkien metyyliprednisolonia sisältävien, systeemiseen käyttöön tarkoitettujen valmisteiden valmistetietoihin: ″leukosytoosi″, ″tromboottiset tapahtumat″, ″epiduraalinen lipomatoosi″ ja ″korioretinopatia″.

Myös ″maksatulehdus, maksaentsyymipitoisuuksien nousu” on sisällytettävä parenteraalisen metyyliprednisolonivalmisteen valmistetietoihin ja ”maksaentsyymipitoisuuksien nousu” on sisällytettävä oraalisten metyyliprednisolonivalmisteiden valmistetietoihin sen perusteella, että kumulatiiviset tapauskatsaukset tukevat mahdollista syy-yhteyttä metyyliprednisolonin käytön yhteydessä.

Lisäksi kaikissa metyyliprednisolonia sisältävissä, systeemiseen käyttöön tarkoitetuissa valmisteissa on oltava varoitus maksan ja sapen häiriöiden asianmukaisen seurannan tarpeesta.

Tästä syystä ja saatavissa olevien tietojen perusteella PRAC katsoi, että muutokset metyyliprednisolonia sisältävien oraalisten ja parenteraalisten lääkevalmisteiden valmistetietoihin ovat aiheellisia.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinointiryhmä (CMDh) yhtyy PRAC:n tekemiin tieteellisiin päätelmiin.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Metyyliprednisolonia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että metyyliprednisolonia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapaino on suotuisa edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. CMDh suosittelee muuttamaan vastaavasti myös EU:ssa tällä hetkellä hyväksyttyjä muita metyyliprednisolonia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupia tai tulevissa EU:n hyväksymismenettelyissä käsiteltäviä myyntilupia.

LIITE II

KANSALLISESTI HYVÄKSYTTYJEN LÄÄKEVALMISTEIDEN VALMISTETIETOJA KOSKEVAT MUUTOKSET

Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset

Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset

Valmisteyhteenveto

1 – Kaikki oraaliset valmisteet

Nykyisiä valmistetietoja on muutettava (tekstiä on lisättävä, korvattava tai poistettava tarpeen mukaan), jotta ne vastaavat alla olevaa hyväksyttyä sanamuotoa:

- Kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

[…]

Vaikutukset maksaan ja sappeen

Maksan ja sapen häiriöitä on raportoitu harvoin, ja suurimmassa osassa tapauksia ne korjaantuivat hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi asianmukainen seuranta on tarpeen.

[…]

- Kohta 4.8 Haittavaikutukset
- Maksa ja sappi: **Maksaentsyymipitoisuuksien nousu**

2 – Kaikki parenteraaliset valmisteet

- Kohta 4.4

Vaikutukset maksaan ja sappeen

Lääkeaineen aiheuttama maksavaurio, kuten akuutti maksatulehdus tai maksaentsyymipitoisuuksien nousu, voi johtua syklisesti laskimoon annetusta metyyliprednisolonista (yleensä aloitusannoksella, joka on vähintään 1 g/vrk). Harvinaisia maksatoksisuustapauksia on raportoitu. Näiden ilmaantumiseen voi kulua aikaa useita viikkoja tai jopa kauemmin. Suurimmassa osassa tapauksia haittavaikutusten on havaittu häviävän hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi asianmukainen seuranta on tarpeen.

- Kohta 4.8 Haittavaikutukset
  Maksa ja sappi**: Maksatulehdus, maksaentsyymipitoisuuksien nousu**

3 – Kaikki oraaliset ja parenteraaliset valmisteet

- Kohta 4.4

Kortikosteroidien käytön yhteydessä on raportoitu esiintyneen tromboosеja, myös laskimotromboembolioita. Tämän vuoksi kortikosteroideja on käytettävä varoen potilaille, joilla on tai joilla on alttius saada tromboembolinen sairaus.

- Kohta 4.8

Seuraavat haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon, on lisättävä:

[…]

Silmät: **Korioretinopatia**

Veri ja imukudos: **Leukosytoosi**

Verisuonisto: **Tromboottiset tapahtumat**

Aineenvaihdunta ja ravitsemus: **Epiduraalinen lipomatoosi**

Pakkausseloste

- Kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset

1. Kaikkien oraalisten valmisteiden myyntiluvan haltijoiden on muutettava nykyisiä valmistetietoja (lisättävä, korvattava tai poistettava tekstiä tarpeen mukaan), jotta ne vastaavat alla olevaa hyväksyttyä sanamuotoa:

[…]

Myös seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu:

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Maksa ja sappi

Maksaentsyymipitoisuuksien nousu

Veri ja imukudos

Veren valkosolujen määrän nousu

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Rasvakudoksen paikallinen kertyminen kehoon

Verisuonisto

Lisääntynyt veren hyytyminen

Silmät

Verkkokalvon ja suonikalvon sairaus

2. Kaikkien parenteraaliseen käyttöön tarkoitettujen valmisteiden myyntiluvan haltijoiden on muutettava nykyisiä valmistetietoja (lisättävä, korvattava tai poistettava tekstiä tarpeen mukaan), jotta ne vastaavat alla olevaa hyväksyttyä sanamuotoa:

Myös seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu:

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Maksa ja sappi

Metyyliprednisoloni voi aiheuttaa maksavaurioita. Maksatulehdusta ja maksaentsyymipitoisuuksien nousua on ilmoitettu esiintyneen.

Veri ja imukudos

Veren valkosolujen määrän nousu

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Rasvakudoksen paikallinen kertyminen kehoon

Verisuonisto

Lisääntynyt veren hyytyminen

Silmät

Verkkokalvon ja suonikalvon sairaus

LIITE III

TÄMÄN PÄÄTÖKSEN TOTEUTTAMISAIKATAULU

Päätöksen täytäntöönpanon aikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	Syyskuun CMDh:n kokous
Päätöksen liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	07.11.2015
Päätöksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	06.01.2016

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR de la méthylprednisolone, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Sur la base de l'examen des données soumises dans le cadre de cette procédure d'évaluation unique, des revues cumulées effectuées par les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), compte tenu des données de la littérature et des informations provenant de la base de données EudraVigilance, le PRAC estime nécessaire d'inclure les effets indésirables suivants : « leucocytose », « événements thrombotiques », « lipomatose épidurale » et « choriorétinopathie » dans l'Information Produit de tous les produits contenant de la méthylprednisolone à usage systémique.

De plus, il faut inclure « hépatite, enzymes hépatiques augmentées » dans l'Information Produit de la forme parentérale de la méthylprednisolone, et « enzymes hépatiques augmentées » doit être inclus dans l'Information Produit de la forme orale de la méthylprednisolone, sur la base des revues cumulées de cas soutenant un possible lien de causalité avec l'utilisation de méthylprednisolone.

De plus, une mise en garde sur la nécessité d'une surveillance adéquate des affections hépatobiliaires doit être incluse pour tous les produits contenant de la méthylprednisolone à usage systémique.

Par conséquent, en vue des données disponibles, le PRAC a considéré que des changements de l'Information Produit des médicaments contenant de la méthylprednisolone administrés par voie orale et parentérale étaient justifiés.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

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

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la méthylprednisolone, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la substance active méthylprednisolone est favorable sous réserve des modifications proposées de l'Information Produit.

Le CMDh a abouti à la conclusion que la ou les autorisations de mise sur le marché des médicaments concernés par cette évaluation unique des PSUR doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la méthylprednisolone sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront l'objet à l'avenir de procédures d'autorisation dans l'UE, le CMDh recommande la modification en conséquence des termes de ces autorisations de mise sur le marché.

Annexe II

Modifications de l'Information Produit du ou des médicaments autorisés au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées du Résumé des Caractéristiques du Produit

Modifications à apporter aux rubriques concernées de la notice

Résumé des Caractéristiques du Produit

1 - Pour toutes les formes orales

Les Informations Produit existantes doivent être modifiées (insertion, remplacement ou suppression du texte, le cas échéant) pour tenir compte du texte approuvé comme indiqué ci-dessous :

- Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[…]

Effets hépatobiliaires

Des affections hépatobiliaires ont été rarement rapportées, et étaient réversibles dans la majorité des cas à l'arrêt du traitement. Une surveillance adéquate est par conséquent requise.

[…]

- Rubrique 4.8 Effets indésirables
- Affections hépatobiliaires : **Augmentation des enzymes hépatiques**

2. Pour toutes les formules parentérales

- Rubrique 4.4

Effets hépatobiliaires

Des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse incluant des hépatites aiguës ou l'augmentation des enzymes hépatiques peuvent être une conséquence de l'administration de méthylprednisolone par voie intraveineuse en traitement intermittent cyclique (en général à une dose initiale ≥ 1 g/jour). De rares cas d'hépatoxicité ont été rapportés. Le délai d'apparition peut être de plusieurs semaines ou plus. Dans la majorité des études de cas, la résolution des effets indésirables a été observée après arrêt du traitement. Une surveillance adéquate est par conséquent requise.

- Rubrique 4.8 Effets indésirables

  Affections hépatobiliaires : **hépatite, augmentation des enzymes hépatiques**

3 - *Pour toutes les formes orales et parentérales*

- Rubrique 4.4

Des thromboses, y compris des thromboembolies veineuses, ont été rapportées avec la prise de corticostéroïdes. En conséquence, les corticostéroïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients qui présentent des troubles thromboemboliques ou qui y sont prédisposés.

- Rubrique 4.8

Les effets indésirables suivants sont à ajouter avec une fréquence indéterminée comme indiqué ci-dessous :

Affections oculaires **: choriorétinopathie**

Affections hématologiques et du système lymphatique : **leucocytose**

Affections vasculaires : **événements thrombotiques**

Troubles du métabolisme et de la nutrition : **lipomatose épidurale**

Notice

- Rubrique 4 Quels sont les effets indésirables éventuels ?

1. Pour tous les titulaires d'une AMM de formes orales, les Informations Produit existantes doivent être modifiées (insertion, remplacement ou suppression du texte, le cas échéant) pour tenir compte du texte approuvé comme indiqué ci-dessous :

[…]

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés :

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections hépatobiliaires

Augmentation des enzymes hépatiques

Affections hématologiques et du système lymphatique

Augmentation des globules blancs

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Accumulation de tissus adipeux sur des parties localisées du corps

Affections vasculaires

Coagulation sanguine augmentée

Affections ophtalmiques

Maladie de la rétine et de la membrane choroïde

2. Pour tous les titulaires d'une AMM d'usage parentéral, les Informations Produit existantes doivent être modifiées (insertion, remplacement ou suppression du texte, le cas échéant) pour tenir compte du texte approuvé comme indiqué ci-dessous :

Les effets secondaires suivants ont également été rapportés :

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections hépatobiliaires

- **La méthylprednisolone peut endommager votre foie : des cas d'hépatites et d'augmentation des enzymes hépatiques ont été rapportés.**

Affections hématologiques et du système lymphatique

- **Augmentation des globules blancs**

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- **Accumulation de tissus adipeux sur des parties localisées du corps**

Affections vasculaires

- **Coagulation sanguine augmentée**

Affections ophtalmiques

- **Maladie de la rétine et de la membrane choroïde**

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh :	Septembre Réunion du CMDh
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes :	7 novembre 2015
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	6 janvier 2016

Dodatak I

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

Znanstveni zaključci

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

Na temelju pregleda podataka dostavljenih unutar ovog postupka jedinstvene ocjene, kumulativnih pregleda koje su proveli nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet te uzimajući u obzir podatke iz literature i informacije iz baze podataka EudraVigilance, PRAC smatra kako je neophodno uključiti sljedeće nuspojave: „leukocitoza“, „trombotički događaji“, „epiduralna lipomatoza“ i „korioretinopatija“ u informacije o lijeku za sve lijekove koji sadrže metilprednizolon za sistemsku primjenu.

Osim toga, potrebno je uključiti „hepatitis, povišeni jetreni enzimi” u informacije o lijeku za parenteralnu formulaciju metilprednizolona i potrebno je uključiti „povišeni jetreni enzimi” u informacije o lijeku za oralnu formulaciju metilprednizolona na temelju kumulativnih pregleda slučajeva koji podupiru potencijalnu uzročno-posljedičnu povezanost s primjenom metilprednizolona.

Nadalje, potrebno je uključiti upozorenje o potrebi odgovarajućeg praćenja poremećaja jetre i žuči za sve lijekove koji sadrže metilprednizolon za sistemsku primjenu.

Stoga, s obzirom na dostupne podatke, PRAC smatra da su izmjene informacija o lijeku za oralne i parenteralne lijekove koji sadrže metilprednizolon opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

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

Dodatak II

Izmjene i dopune informacija o lijeku nacionalno odobrenih lijekova

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku

Sažetak opisa svojstava lijeka

1 - Za sve oralne formulacije

Potrebno je izmijeniti i dopuniti postojeće informacije o lijeku (umetanje, zamjena ili brisanje teksta, po potrebi) kako bi odražavale tekst naveden u nastavku:

- Dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

[…]

Učinci na jetru i žuč

Rijetko su prijavljeni poremećaji jetre i žuči, u većini slučajeva reverzibilni nakon povlačenja terapije. Stoga je potrebno odgovarajuće praćenje.

[…]

- Dio 4.8 Nuspojave

  Poremećaji jetre i žuči: **povišene vrijednosti jetrenih enzima**

2 - Za sve parenteralne formulacije

- Dio 4.4

Učinci na jetru i žuč

Ciklička pulsna i.v. primjena metilprednizolona (obično u početnoj dozi ≥1 g/dan) može rezultirati oštećenjem jetre izazvano lijekom, uključujući akutni hepatitis ili povišene vrijednosti jetrenih enzima. Prijavljeni su rijetki slučajevi hepatotoksičnosti. Vrijeme do nastupa može biti nekoliko tjedana ili duže. U većini prijavljenih slučajeva uočeno je povlačenje nuspojava nakon prekida primjene lijeka. Stoga je potrebno odgovarajuće praćenje.

- Dio 4.8 Nuspojave:

  Poremećaji jetre i žuči: **hepatitis, povišene vrijednosti jetrenih enzima**

3 - Za sve oralne i parenteralne formulacije

- Dio 4.4

Uz primjenu kortikosteroida prijavljena je tromboza, uključujući vensku tromboemboliju. Stoga je kortikosteroide potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika koji imaju ili mogu biti skloni tromboembolijskim poremećajima.

- Dio 4.8

Potrebno je dodati sljedeće nuspojave s nepoznatom učestalošću kako je navedeno u nastavku:

[…]

Poremećaji oka: **korioretinopatija**

Poremećaji krvi i limfnog sustava: **leukocitoza**

Krvožilni poremećaji: **trombotički događaji**

Poremećaji metabolizma i prehrane: **epiduralna lipomatoza**

Uputa o lijeku

- Dio 4 Moguće nuspojave

1. Za sve nositelje odobrenja za stavljanje lijeka u promet *za oralne formulacije, potrebno je izmijeniti i dopuniti postojeće informacije o lijeku (umetanje, zamjena ili brisanje teksta, po potrebi) kako bi odražavali tekst naveden u nastavku:*

[…]

Prijavljene su i sljedeće nuspojave:

Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Poremećaji jetre i žuči

povišene vrijednosti jetrenih enzima

Poremećaji krvi i limfnog sustava

povišen broj bijelih krvnih stanica

Poremećaji metabolizma i prehrane

nakupljanje masnog tkiva na lokaliziranim dijelovima tijela

Krvožilni poremećaji

povećano zgrušavanje krvi

Poremećaji oka

bolest mrežnice i žilnice

2. Za sve nositelje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za parenteralnu primjenu, potrebno je zamijeniti i dopuniti postojeće informacije o lijeku (umetanje, zamjena ili brisanje teksta, po potrebi) kako bi odražavali tekst naveden u nastavku:

Prijavljene su i sljedeće nuspojave:

Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Poremećaji jetre i žuči

metilprednizolon može oštetiti jetru: prijavljeni su hepatitis i povišene vrijednosti jetrenih enzima

Poremećaji krvi i limfnog sustava

povišen broj bijelih krvnih stanica

Poremećaji metabolizma i prehrane

nakupljanje masnog tkiva na lokaliziranim dijelovima tijela

Krvožilni poremećaji

povećano zgrušavanje krvi

Poremećaji oka

bolest mrežnice i žilnice

Dodatak III

Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u rujnu
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	07/11/2015
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	06/01/2016

I. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeinek a módosításának az indoklása

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a metilprednizolonra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Ezen egyszeri értékelési eljárás keretében beküldött adatok áttekintése, valamint a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által végzett összesített áttekintések alapján, továbbá figyelembe véve a szakirodalmi adatokat és az EudraVigilance-adatbázis információit, a farmakovigilanciai kockázatértékelő bizottság szükségesnek ítélte a következő mellékhatások szerepeltetését a szisztémás alkalmazásra szolgáló metilprednizolont tartalmazó összes termék kísérőirataiban: „leukocytosis", „thromboticus események", „epiduralis lipomatosis" és „chorioretinopathia".

Továbbá a „hepatitis"-t és a „megemelkedett májenzimszintek"-et szerepeltetni kell a metilprednizolon parenterális gyógyszerformáinak kísérőirataiban, továbbá a „megemelkedett májenzimszintek"-et szerepeltetni kell a metilprednizolon orális gyógyszerformáinak kísérőirataiban, az esetek összesített áttekintése alapján, amely alátámasztja a mellékhatások és a metilprednizolon alkalmazása közötti lehetséges oksági kapcsolatot.

Ezenfelül a szisztémás alkalmazásra szolgáló metilprednizolont tartalmazó összes termék esetében szerepeltetni kell egy figyelmeztetést, mely szerint a hepatobiliáris betegségeket megfelelően figyelemmel kell kísérni.

Ennek alapján, a rendelkezésre álló adatok ismeretében a farmakovigilanciai kockázatértékelő bizottság úgy ítéli meg, hogy a metilprednizolont tartalmazó parenterális és orális gyógyszerkészítmények kísérőiratainak módosítása indokolt.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosításának az indoklása

A metilprednizolonra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a metilprednizolon hatóanyagot/hatóanyagokat tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja kedvező, 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, metilprednizolon-t tartalmazó gyógyszerek, amelyek jelenleg engedélyezettek az EU-ban, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

Az Alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások

A Betegtájékoztató vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások

Alkalmazási előírás

1 – Minden orális gyógyszerforma esetében

A meglévő kísérőiratokat módosítani kell (a szöveg beillesztésével, cseréjével vagy törlésével, ahogy megfelelő) hogy tükrözzék az alább leírt, elfogadott szövegrészt:

- 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

[…]

Hepatobiliáris hatások

Ritkán hepatobiliáris betegségekről számoltak be, melyek többsége reverzibilis volt a terápia megvonása után. Ezért a beteget megfelelően figyelemmel kell kísérni.

[…]

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

- Máj- és epebetegségek, illetve tünetek: **Megemelkedett májenzimszintek**

2. - Minden parenterális gyógyszerforma esetében

4.4 pont

Hepatobiliáris hatások

A ciklikus iv. lökésterápiában (általában a legalább 1 g/nap kezdődózisban) alkalmazott metilprednizolon gyógyszer okozta májkárosodást eredményezhet, az akut hepatitist és a májenzimek emelkedését is beleértve. Ritkán hepatotoxicitásról is beszámoltak. Ennek megjelenéséig több hét vagy még hosszabb idő is eltelhet. A jelentett esetek többségében a mellékhatások rendeződését figyelték meg a kezelés leállítása után. Ezért a beteget megfigyelés alatt kell tartani.

- 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások
  Máj- és epebetegségek, illetve tünetek: **Hepatitis, megemelkedett májenzimszintek**

3.Minden orális és parenterális gyógyszerforma esetében

- 4.4 pont

A kortikoszteroidokkal kapcsolatban beszámoltak thrombosisról, beleértve a vénás thromboembolisatiót. Ezért a kortikoszteroidokat thromboemboliás rendellenességben szenvedő vagy arra hajlamos betegek esetében csak óvatosan szabad alkalmazni.

- 4.8 pont

Szerepeltetni kell az alábbi mellékhatásokat, azok gyakoriságát ismeretlenként feltüntetve, az alábbiak szerint:

.[…]

Szembetegségek és szemészeti tünetek: **Chorioretinopathia**

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek: **Leukocytosis**

Érbetegségek és tünetek: **Thromboticus események**

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek: **Epiduralis lipomatosis**

Betegtájékoztató

- 4. Lehetséges mellékhatások

1. Az orális gyógyszerformák forgalomba hozatali engedélyeinek összes jogosultja esetében módosítani kell a meglévő kísérőiratokat (a szöveg beillesztésével, cseréjével vagy törlésével, ahogy megfelelő) hogy azok tükrözzék az alább leírt, elfogadott szövegrészt:

[…]

Beszámoltak a következő mellékhatásokról is:

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Megemelkedett májenzimszintek

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Megemelkedett fehérvérsejtszám

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Zsírszövet felhalmozódása a test bizonyos részein

Érbetegségek és tünetek

Fokozott véralvadás

Szembetegségek és szemészeti tünetek

A látóideg- és érhártya (retina és choroid hártya) betegsége

2. A parenterális gyógyszerformák forgalomba hozatali engedélyeinek összes jogosultja esetében módosítani kell a meglévő kísérőiratokat (a szöveg beillesztésével, cseréjével vagy törlésével, ahogy megfelelő) hogy azok tükrözzék az alább leírt, elfogadott szövegrészt:

Beszámoltak a következő mellékhatásokról is:

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

A metilprednizolon károsíthatja a májat: beszámoltak májgyulladásról (hepatitiszről) és a májenzimek szintjének emelkedéséről.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Megemelkedett fehérvérsejtszám

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Zsírszövet felhalmozódása a test bizonyos részein

Érbetegségek és tünetek

Fokozott véralvadás

Szembetegségek és szemészeti tünetek

A látóideg- és érhártya (retina és choroid hártya) betegsége

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	*Szeptemberi CMDh-ülés*
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	*2015. november 7.*
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. január 6.

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

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

Á grundvelli yfirferðar gagna sem send voru inn í þessu sameiginlega mati, uppsafnaðra umsagna markaðsleyfishafa og með tilliti til fyrirliggjandi upplýsinga og upplýsinga úr Eudravigilance-gagnagrunninum taldi PRAC nauðsynlegt að bæta eftirfarandi aukaverkunum við lyfjaupplýsingar fyrir öll lyf sem innihalda metýlprednisólon til altækrar notkuna: „hvítfrumnafjölgun“, „segamyndun“, „fituvefsæxli utan basts“ og „æðu- og sjónukvilli“.

Auk þess skal bæta „lifrarbólgu, hækkuðum gildum lifrarensíma“ við lyfjaupplýsingar fyrir metýlprednisólonlyf til inndælingar og „hækkuðum gildum lifrarensíma“ við lyfjaupplýsingar um metýlprednisólonlyf til inntöku í samræmi við uppsafnaðar umsagnir um tilfelli sem styðja hugsanleg orsakatengsl við notkun metýlprednisólons.

Enn fremur skal birta viðvörun um að nauðsynlegt sé að hafa viðeigandi eftirlit með lifrarsjúkdómum í lyfjaupplýsingum um öll lyf sem innihalda metýlprednisólon til altækrar notkunar.

Af þessum sökum taldi PRAC, með tilliti til þeirra upplýsinga sem liggja fyrir, vera tilefni til að gera breytingar á lyfjaupplýsingum fyrir lyf til inntöku og inndælingar sem innihalda metýlprednisólon.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfisins / markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir metýlprednisólon telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem inniheldur/innihalda virka efnið metýlprednisólon, sé hagstætt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh komst 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 metýlprednisólon 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 samantekt á eiginleikum lyfs

Breytingar sem á að gera í viðeigandi köflum fylgiseðils

Samantekt á eiginleikum lyfs

1 - Fyrir öll lyf til inntöku

Breyta skal fyrirliggjandi lyfjaupplýsingum (með því að setja inn, skipta út eða eyða texta, eftir því sem við á) til að þær endurspegli hið samþykkta orðalag hér að neðan:

- Kafli 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

[…]

Lifur og gall

Mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um lifrar- og gallsjúkdóma og flest tilfellin gengu til baka eftir að meðferð var hætt. Því er viðeigandi eftirlit nauðsynlegt.

[…]

- Kafli 4.8 Aukaverkanir

Lifur og gall: **Hækkuð gildi lifrarensíma**

2. - Fyrir öll lyf til inndælingar

- Kafli 4.4

Lifur og gall

Metýlprednisólón gefið lotumeðferð í bláæð (yfirleitt með upphafsskammti ≥ 1 mg/dag) getur valdið lifrarskaða af völdum lyfjanotkunar, þar á meðal bráðri lifrarbólgu eða hækkun á gildum lifrarensíma. Mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um eituráhrif á lifur. Tími að upphafi einkenna getur verið nokkrar vikur eða lengri. Í meirihluta skráðra tilfella hurfu aukaverkanirnar eftir að meðferð hafði verið hætt. Því er viðeigandi eftirlit nauðsynlegt.

- Kafli 4.8 Aukaverkanir

Lifur og gall: **Lifrarbólga, hækkuð gildi lifrarensíma**

3 – Fyrir öll lyf til inntöku og inndælingar

- Kafli 4.4

Greint hefur verið frá segamyndun, þ.m.t. bláæðasegareki, við notkun barkstera. Því skal gæta varúðar við notkun barkstera hjá sjúklingum sem eru með eða eiga á hættu að fá segarekssjúkdóm.

- Kafli 4.8

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkunum með óþekktri tíðni:

[…]

Augu: **Æðu- og sjónukvilli**

Blóð og eitlar: **Hvítfrumafjölgun**

Æðar: **Segamyndun**

Efnaskipti og næring: **Fituvefsæxli utan basts**

Fylgiseðill

- Kafli 4 Hugsanlegar aukaverkanir

1. Breyta skal fyrirliggjandi lyfjaupplýsingum fyrir lyf til inntöku hjá öllum markaðsleyfishöfum (með því að setja inn, skipta út eða eyða texta, eftir því sem við á) til að þær endurspegli hið samþykkta orðalag hér að neðan:

[...]

Einnig hefur verið tilkynnt um eftirfarandi aukaverkanir:

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Lifur og gall:

Hækkuð gildi lifrarensíma

Blóð og eitlar:

Fjölgun hvítra blóðkorna

Efnaskipti og næring:

Uppsöfnun fituvefs á afmörkuðum stöðum á líkamanum

Æðar:

Aukin blóðstorknun

Augu:

Sjúkdómur í sjón- og æðuhimnu

2. Breyta skal fyrirliggjandi lyfjaupplýsingum fyrir lyf til inndælingar hjá öllum markaðsleyfishöfum (með því að setja inn, skipta út eða eyða texta, eftir því sem við á) til að þær endurspegli hið samþykkta orðalag hér að neðan:

Einnig hefur verið tilkynnt um eftirfarandi aukaverkanir:

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Lifur og gall:

Metýlprednisólon getur skemmt lifur; tilkynnt hefur verið um lifrarbólgu og hækkuð gildi lifrarensíma.

Blóð og eitlar:

Fjölgun hvítra blóðkorna

Efnaskipti og næring:

Uppsöfnun fituvefs á afmörkuðum stöðum á líkamanum

Æðar:

Aukin blóðstorknun

Augu:

Sjúkdómur í sjón- og æðuhimnu

VIÐAUKI III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur september
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	07/11/2015
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	06/01/2016

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'/delle autorizzazione/i all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

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

In base alla revisione dei dati presentati nel quadro di questa procedura di valutazione unica, alle revisioni cumulative eseguite dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e tenendo conto dei dati della letteratura e delle informazioni acquisite dal database Eudravigilance, il PRAC ha ritenuto necessario includere le seguenti reazioni avverse: "leucocitosi", "eventi trombotici", "lipomatosi epidurale" e "corioretinopatia" nelle Informazioni sul prodotto di tutti i prodotti contenenti metilprednisolone per uso sistemico.

Inoltre, deve essere aggiunto "epatite, aumento degli enzimi epatici" nelle Informazioni sul prodotto della formulazione parenterale di metilprednisolone, e deve essere aggiunto "aumento degli enzimi epatici" nelle Informazioni sul prodotto della formulazione orale di metilprednisolone in base alle revisioni cumulative dei casi che supportano una potenziale associazione causale con l'uso di metilprednisolone.

Si deve altresì includere un'avvertenza sull'esigenza di un adeguato monitoraggio delle patologie epatobiliari per tutti i prodotti contenenti metilprednisolone per uso sistemico.

Di conseguenza, visti i dati disponibili, il PRAC ha ritenuto che le modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali orali e parenterali che contengono metilprednisolone fossero giustificate.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'/delle autorizzazione/i all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su metilprednisolone il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale/dei medicinali contenente(i) il principio attivo metilprednisolone sia favorevole, purché siano apportate le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh è giunto alla conclusione che l'/le autorizzazione/i all'immissione in commercio dei medicinali nell'ambito di questa singola valutazione dello PSUR debbano essere modificate. Nella misura in cui ulteriori medicinali contenenti metilprednisolone siano attualmente autorizzati nell'UE o siano sottoposti a future procedure di autorizzazione nell'UE, il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'/delle autorizzazione/i all'immissione in commercio anche di essi.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul prodotto del/dei medicinale/i autorizzato/i a livello nazionale

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

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del foglio illustrativo

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1 – Per tutte le formulazioni orali

Le informazioni sul prodotto esistenti verranno emendate (inserimento, sostituzione o cancellazione del testo, in base al caso) per riflettere il testo concordato fornito di seguito:

- Paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

[…]

Effetti epatobiliari

Patologie epatobiliari sono state segnalate raramente, nella maggior parte dei casi reversibili dopo la sospensione della terapia. Di conseguenza, è necessario un monitoraggio adeguato.

[…]

Paragrafo 4.8 Effetti indesiderati

Patologie epatobiliari: **Aumento degli enzimi epatici**

2 - Per tutte le formulazioni parenterali

- Paragrafo 4.4

Effetti epatobiliari

Il metilprednisolone somministrato per via endovenosa ciclica pulsata *(i*n genere alla dose iniziale ≥ 1 g/giorno) può provocare lesione epatica indotta da farmaco, compresi epatite acuta o aumento degli enzimi epatici. Sono stati segnalati rari casi di epatotossicità. Il tempo all'insorgenza può essere di diverse settimane o maggiore. Nella maggior parte dei casi segnalati è stata osservata la risoluzione degli eventi avversi dopo la sospensione del trattamento. Di conseguenza, è necessario un monitoraggio adeguato.

- Paragrafo 4.8 Effetti indesiderati

Patologie epatobiliari: **Epatite, aumento degli enzimi epatici**

3 - Per tutte le formulazioni orali e parenterali

- Paragrafo 4.4

Con i corticosteroidi è stato segnalato il verificarsi di trombosi compresa tromboembolia venosa. Ne consegue che i corticosteroidi devono essere usati con cautela nei pazienti che hanno o che possono essere predisposti alle malattie tromboemboliche.

- Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte con frequenza sconosciuta come indicato di seguito:

[…]

Patologie dell'occhio: **corioretinopatia**

Patologie del sistema emolinfopoietico: **leucocitosi**

Patologie vascolari: **eventi trombotici**

Disturbi del metabolismo e della nutrizione**: lipomatosi epidurale**

Foglio illustrativo

- Paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati

1. Per tutti i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per le formulazioni orali, le informazioni sul prodotto esistenti verranno emendate (inserimento, sostituzione o cancellazione del testo, in base al caso) per riflettere il testo concordato fornito di seguito:

[…]

Sono stati segnalati anche i seguenti effetti indesiderati:

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologie epatobiliari

Aumento degli enzimi epatici

Patologie del sistema emolinfopoietico

Aumento dei globuli bianchi

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Accumulo di tessuto adiposo in parti del corpo localizzate

Patologie vascolari

Aumentata coagulazione del sangue

Patologie oftalmiche

Malattia della retina e della membrana coroidea

2. Per tutti i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per uso parenterale, le informazioni sul prodotto esistenti verranno emendate (inserimento, sostituzione o cancellazione del testo, in base al caso) per riflettere il testo concordato fornito di seguito:

Sono stati segnalati anche i seguenti effetti indesiderati:

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologie epatobiliari

Il metilprednisolone può danneggiare il fegato. Sono stati segnalati epatite e aumento degli enzimi epatici.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Aumento dei globuli bianchi

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Accumulo di tessuto adiposo in parti del corpo localizzate

Patologie vascolari

Aumentata coagulazione del sangue

Patologie oftalmiche

Malattia della retina e della membrana coroidea

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l’attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di luglio
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	07/11/2015
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	06/01/2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

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

Peržiūrėjęs duomenis, pateiktus šiai bendrai vertinimo procedūrai atlikti, bei surinktus registruotojų atliktus vertinimus ir atsižvelgdamas į literatūroje pateiktus duomenis ir informaciją „Eudravigilance“ duomenų bazėje, *PRAC* nusprendė, kad į visų preparatų, kurių sudėtyje yra sisteminio vartojimo metilprednizolono, informacinius dokumentus būtina įtraukti šias nepageidaujamas reakcijas: „leukocitozė“, „tromboziniai reiškiniai“, „epidurinė lipomatozė“ ir „chorioretinopatija“.

Be to, į parenteriniu būdu vartojamo metilprednizolono preparatų informacinius dokumentus būtina įtraukti duomenis apie „hepatitą, padidėjusį kepenų fermentų aktyvumą“, o į geriamojo metilprednizolono preparatų informacinius dokumentus būtina įtraukti duomenis apie „padidėjusį kepenų fermentų aktyvumą", remiantis sukauptais vertinimais apie atvejus, patvirtinančius galimą priežastinį ryšį su metilprednizolono vartojimu.

Be to, preparatų, kurių sudėtyje yra sisteminio vartojimo metilprednizolono, informaciniuose dokumentuose reikia pateikti įspėjimą apie tinkamo kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimų stebėjimo poreikį.

Todėl, atsižvelgdamas į turimus duomenis, *PRAC* nusprendė, kad reikia pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra geriamojo ir parenteraliniu būdu vartojamo metilprednizolono, informacinius dokumentus.

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

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

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl metilprednizolono, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) metilprednizolono, naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus įgyvendinti vaistinio preparato 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 metilprednizolono, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h*) rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

Pagal nacionalinę procedūrą registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius

Preparato charakteristikų santrauka

1 –Visiems geriamiesiems vaistiniams preparatams

Esama preparato informacija turi būti pakeista (atitinkamai įterptas, pakeistas arba pašalintas tekstas), kad joje atsispindėtų suderintas toliau nurodytas tekstas:

- 4.4 skyrius Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

[...]

Poveikis kepenims, tulžies pūslei ir latakams

Gauta pranešimų apie retus kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimų atvejus, kurie, nutraukus gydymą, dažniausiai išnyksta. Todėl būtinas tinkamas stebėjimas.

[...]

- 4.8 skyrius Nepageidaujamas poveikis

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai: **Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas**

2. Visiems parenteralinio vartojimo preparatams

- 4.4 skyrius

Poveikis kepenims, tulžies pūslei ir latakams

Skiriant ciklinį pulsinį gydymą intraveniniu metilprednizolonu (įprastai, kai pradinė dozė yra ≥ 1 g per parą), gali pasireikšti vaisto sukeliamas kepenų pažeidimas, įskaitant ūminį hepatitą arba kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą. Pranešta apie retus hepatotoksiškumo atvejus. Laikas iki šių reiškinių pasireiškimo pradžios gali būti kelios savaitės ar daugiau. Pranešama, kad nutraukus gydymą nepageidaujami reiškiniai dažniausiai išnykdavo. Todėl būtinas tinkamas stebėjimas.

- 4.8 skyrius Nepageidaujamas poveikis

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai: **Hepatitas, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas**

3. – ***Visiems geriamiesiems ir parenteralinio vartojimo preparatams***

4.4 skyrius

Gauta pranešimų, kad vartojant kortikosteroidų pasireiškė trombozė, įskaitant venų tromboemboliją. Todėl pacientai, kuriems pasireiškia tromboembolinių sutrikimų arba kuriems gali būti didesnė šių sutrikimų pasireiškimo rizika, kortikosteroidų turi vartoti atsargiai.

- 4.8 skyrius

Būtina įtraukti toliau išvardytas nepageidaujamas reakcijas, kurių dažnis nežinomas, kaip nurodyta toliau:

[...]

Akių sutrikimai: **chorioretinopatija**

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai: **leukocitozė**

Kraujagyslių sutrikimai: **trombozinai reiškiniai**

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai: **epidurinė lipomatozė**

Pakuotės lapelis

- 4 skyrius Galimas šalutinis poveikis

1. Esama visų registruotojų geriamųjų vaistinių preparatų informacija turi būti pakeista (atitinkamai įterptas, pakeistas arba pašalintas tekstas), kad joje atsispindėtų suderintas toliau nurodytas tekstas:

[...]

Taip pat gauta pranešimų apie toliau nurodytą šalutinį poveikį:

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Riebalų kaupimasis tam tikrose kūno vietose

Kraujagyslių sutrikimai

Padidėjęs kraujo krešėjimas

Akių sutrikimai

Tinklainės ir gyslainės membranos ligos

2. Esama visų registruotojų parenteraliai vartojamų vaistinių preparatų informacija turi būti pakeista (atitinkamai įterptas, pakeistas arba pašalintas tekstas), kad joje atsispindėtų suderintas toliau nurodytas tekstas:

Taip pat gauta pranešimų apie toliau nurodytą šalutinį poveikį:

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Metilprednizolonas gali pažeisti kepenis; gauta pranešimų apie hepatitą ir padidėjusį kepenų fermentų aktyvumą.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Riebalų kaupimasis tam tikrose kūno vietose

Kraujagyslių sutrikimai

Padidėjęs kraujo krešėjimas

Akių sutrikimai

Tinklainės ir gyslainės membranos ligos

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas CMD(h)	Rugsėjo mėn., CMDh susitikimas
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms:	2015-11-07.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016-01-06

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 metilprednizolona periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (*PADZ*), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pamatojoties uz šajā novērtēšanas procedūrā iesniegtajiem datiem, reģistrācijas apliecības īpašnieku (RAĪ) veiktajiem kumulatīvajiem pārskatiem un ņemot vērā literatūras datus un informāciju no EudraVigilance datu bāzes, PRAC uzskatīja par nepieciešamu iekļaut šādas nevēlamas blakusparādības: "leikocitoze", "trombotiski notikumi", "epidurāla lipomatoze" un "horioretinopātija" visu sistēmiskai lietošanai paredzētu metilprednizolonu saturošo zāļu informācijā.

Papildus tam metilprednizolona parenterālo formu zāļu informācijā ir jāiekļauj jēdziens "hepatīts" un "paaugstināts aknu enzīmu līmenis", kā arī metilprednizolona perorāli lietojamo formu zāļu informācijā ir jāiekļauj jēdziens "paaugstināts aknu enzīmu līmenis", balstoties uz kumulatīvajiem pārskatiem par gadījumiem, kas pamato potenciālu cēloņsakarību ar metilprednizolona lietošanu.

Turklāt brīdinājums par atbilstošu aknu un žultsceļu darbības traucējumu uzraudzību ir jāiekļauj visiem produktiem, kuri satur sistēmiskai lietošanai paredzētu metilprednizolonu.

Tādēļ, ņemot vērā pieejamos datus, *PRAC* uzskatīja, ka izmaiņas metilprednizolonu saturošo perorāli un parenterāli lietojamo zāļu informācijā ir pamatotas.

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

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

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

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

II PIELIKUMS

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošajos zāļu apraksta apakšpunktos

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošajos lietošanas instrukcijas punktos

Zāļu apraksts

1. - Visām perorāli lietojamām formām

Esošajā zāļu informācijā *ir nepieciešams veikt grozījumus (ievietošanu, teksta aizvietošanu vai dzēšanu, kā nepieciešams), lai atspoguļotu saskaņoto tekstu, kā norādīts turpmāk:*

- 4.4. apakšpunkts Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

[...]

Ietekme uz aknu un žults izvades sistēmas darbību

Tika ziņots par retiem aknu un žults izvades sistēmas traucējumiem; vairumā gadījumu tie izzuda pēc terapijas pārtraukšanas. Tādēļ nepieciešams veikt atbilstošu uzraudzību.

[...]

- 4.8. apakšpunkts Nevēlamās blakusparādības

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi: **aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās**

2. – Visām parenterāli lietojamām formām

- 4.4. apakšpunkts

Ietekme uz aknu un žults izvades sistēmas darbību

Zāļu izraisīts aknu bojājums, ieskaitot akūtu hepatītu vai aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos, var attīstīties metilprednizolona IV cikliskas pulsveida ievades rezultātā (parasti pie sākotnējās devas ≥ 1 g/dienā). Retos gadījumos ir ziņots par hepatotoksicitāti. Laiks līdz klīniskai izpausmei var būt vairākas nedēļas vai ilgāk. Lielākajā daļā gadījumu pēc ārstēšanas pārtraukšanas ir novērota nevēlamo blakusparādību izzušana. Tādēļ nepieciešama atbilstoša uzraudzība.

- 4.8. apakšpunkts Nevēlamās blakusparādības

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi: **hepatīts, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās**

3. – Visām perorāli un parenterāli lietojamām formām

- 4.4. apakšpunkts

Ir ziņots par trombozes, tostarp venozas trombembolijas, attīstību saistībā ar kortikosteroīdiem. Tādēļ kortikosteroīdi ir jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem ir trombemboliski traucējumi vai nosliece uz tiem.

- 4.8. apakšpunkts

Jāpievieno šādas nevēlamās blakusparādības, kuru sastopamības biežums nav zināms, kā norādīts tālāk.

[...]

Acu bojājumi: **horioretinopātija**

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi: **leikocitoze**

Asinsvadu sistēmas traucējumi: **trombotiski notikumi**

Vielmaiņas un uztures traucējumi: **epidurāla lipomatoze**

Lietošanas instrukcija

- 4. punkts Iespējamās blakusparādības

1. Visām perorāli lietojamām formām esošajā zāļu informācijā RAĪ ir nepieciešams veikt grozījumus (ievietošanu, teksta aizvietošanu vai dzēšanu, kā nepieciešams), lai atspoguļotu saskaņoto tekstu, kā norādīts turpmāk:

[...]

Ir ziņots arī par šādām nevēlamām blakusparādībām:

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi

Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Leikocītu skaita pieaugums

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Taukaudu lokāla uzkrāšanās noteiktās ķermeņa daļās

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Pastiprināta asins recēšana

Acu bojājumi

Tīklenes un dzīslenes membrānas bojājumi

2. Visām parenterāli lietojamām formām esošajā zāļu informācijā RAĪ ir nepieciešams veikt grozījumus (ievietošanu, teksta aizvietošanu vai dzēšanu, kā nepieciešams), lai atspoguļotu saskaņoto tekstu, kā norādīts turpmāk:

Ir ziņots arī par šādām nevēlamām blakusparādībām:

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi

Ir ziņojumi par metilprednizolona izraisītiem aknu bojājumiem, hepatītu, kā arī aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Leikocītu skaita pieaugums

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Taukaudu lokāla uzkrāšanās noteiktās ķermeņa daļās

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Asins koagulācijas pastiprināšanās

Acu bojājumi

Tīklenes un dzīslenes membrānas bojājumi

III PIELIKUMS

Šīs nostājas ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

CMDh vienošanās pieņemšana	Septembra *CMDh* sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	07/11/2015
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	09/01/2016

Anness I

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

Konklużjonijiet xjentifiċi

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

Abbażi tar-reviżjoni tad-dejta sottomessa f'din il-proċedura speċifika ta' valutazzjoni, ir-reviżjonijiet kumulattivi mwettqin mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs), u meta wieħed jikkunsidra d-dejta tad-dokumentazzjoni, u l-informazzjoni mid-database ta' Eudravigilance, il-PRAC ikkunsidra li huwa meħtieġ li jiġu inklużi r-reazzjonijiet avversi li ġejjin: "lewkoċitożi", "avvenimenti trombotiċi", "lipomatożi epidurali" u "korjoretinopatija" fl-Informazzjoni tal-Prodott tal-prodotti kollha li fihom methylprednisolone għal użu sistemiku.
Barra minn hekk, "epatite, Żieda fl-enzimi tal-fwied" għandha tiġi inkluża fl-Informazzjoni tal-Prodott ta' formulazzjoni parenterali ta' methylprednisolone u "Żieda fl-enzimi tal-fwied" għandha tiġi inkluża fl-Informazzjoni tal-Prodott ta' formulazzjoni orali ta' methylprednisolone abbażi ta' reviżjonijiet kumulattivi ta' każijiet li jappoġġjaw assoċjazzjoni kawżali potenzjali bl-użu ta' methylprednisolone.

Minbarra dan, twissija dwar il-ħtieġa ta' monitoraġġ xieraq ta' disturbi fil-fwied u fil-marrara għandha tiġi inkluża għall-prodotti kollha li fihom methylprednisolone għal użu sistemiku.

Għalhekk, fid-dawl tad-dejta disponibbli, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott orali u parenterali mediċinali li fihom methylprednisolone kienu ġġustifikati.

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

Raġunijiet li jirrakkomandaw il-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fus-Suq

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal methylprednisolone, is-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott mediċinali li fihom is-sustanza/i attiva/i methylprednisolone huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti lill-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh jilħaq il-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti fil-kamp ta' applikazzjoni ta' dan il-PSUR waħdieni, għandhom ikunu varjati. Sal-grad li prodotti mediċinali addizzjonali li jkun fihom methylprednisolone bħalissa huma awtorizzati fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li dawn l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ikunu varjati kif xieraq.

Anness II

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

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

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

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

1 - Għall-Formulazzjonijiet orali kollha

L-informazzjoni tal-prodott eżistenti għandha tiġi emendata (inserzjoni, sostituzzjoni jew tħassir tat-test, kif xieraq) biex tirrifletti t-test li dwarha kien hemm qbil, kif deskritt hawn taħt:

- Sezzjoni 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

[...]

Effetti fuq il-fwied u fil-marrara

B'mod rari, ġew irrapportati disturbi fuq il-fwied u fil-marrara, li fil-maġġoranza tal-każijiet kienu riversibbli wara t-twaqqif tat-terapija. Għalhekk monitoraġġ adattat huwa meħtieġ.

[...]

- Sezzjoni 4.8 Effetti mhux mixtieqa

[...]

- Disturbi fil-fwied u fil-marrara: **Żieda fl-enzimi tal-fwied**

[...]

2 - Għall-formulazzjonijiet parenterali kollha

- Sezzjoni 4.4

Effetti fuq il-fwied u fil-marrara

Ħsara fil-fwied ikkaġunata mill-mediċina, li tinkludi epatite akuta jew żieda fl-enzimi tal-fwied tista' tirriżulta minn pulsed IV methylprednisolone ċikliku (normalment mal-ewwel doża ta' ≥ 1 g/jum). Każijiet rari ta' epatotossiċità ġew irrappurtati. Il-ħin sal-bidu jista' jkun ta' diversi ġimgħat jew aktar. Fil-maġġoranza tar-rapporti tal-każijiet, il-fejqan tal-avvenimenti avversi ġie osservat wara li l-kura twaqqfet. Għalhekk, monitoraġġ adattat hu meħtieġ.

- Sezzjoni 4.8 Effetti mhux mixtieqa

Disturbi fil-fwied u fil-marrara**: Epatite, Żieda fl-enzimi tal-fwied**

3 – Għall-formulazzjonijiet orali u parenterali kollha

Sezzjoni 4.4

Trombożi, li tinkludi tromboemboliżmu venuż, ġiet irrapportata li sseħħ bil-kortikosterojdi. Minħabba f'dan, il-kortikosterojdi għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti li għandhom jew li jistgħu jkunu predisposti għal disturbi tromboemboliċi.

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdiedu bi frekwenza mhux magħrufa kif indikat hawn taħt:

[...]

Disturbi fl-għajnejn: **Korjoretinopatija**

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika: **Lewkoċitożi**

Disturbi vaskulari: **Avvenimenti trombotiċi**

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni: **Lipomatożi epidurali**

Fuljett ta' Tagħrif

- Sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli

1. Għall-MAHs kollha għal Formulazzjonijiet orali, l-informazzjoni eżistenti tal-prodott għandha tiġi emendata (inserzjoni, sostituzzjoni jew tħassir tat-test, kif xieraq) biex tirrifletti t-test li dwaru kien hemm qbil, kif deskritt hawn taħt.

[...]

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrapportati wkoll:

Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli)

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Żieda fl-enzimi tal-fwied

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika

Żieda fiċ-ċelluli tad-demm bojod

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Akkumulazzjoni ta' tessut tax-xaħam fuq partijiet lokalizzati tal-ġisem

Disturbi vaskulari

Żieda fit-tagħqid tad-demm

Disturbi oftalmiċi

Mard tal-retina u tal-membrana korojdi

2. Għall-MAHs kollha għal użu parenterali, l-informazzjoni tal-prodott eżistenti għandha tiġi emendata (inserzjoni, sostituzzjoni jew tħassir tat-test, kif xieraq) biex tirrifletti t-test li dwaru kien hemm qbil, kif deskritt hawn taħt.

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrapportati wkoll:

Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli)

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

- **Methylprednisolone jista' jagħmel ħsara lill-fwied tiegħek: epatite u żieda fl-enzimi tal-fwied ġew irrapportati.**

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika

- **Żieda fiċ-ċelluli tad-demm bojod**

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

- **Akkumulazzjoni ta' tessut tax-xaħam fuq partijiet lokalizzati tal-ġisem**

Disturbi vaskulari

- **Żieda fit-tagħqid tad-demm**

Disturbi oftalmiċi

- **Mard tal-retina u tal-membrana korojdi**

Anness III

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

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Settembru
Trasmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	07/11/2015
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni tat-tip IA_{IN} mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	06/01/2016

Bijlage I

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

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het PRAC-beoordelingsrapport aangaande de methylprednisolon PSUR's, werden de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gebaseerd op de beoordeling van de ingediende gegevens binnen deze enkelvoudige beoordelingsprocedure, de cumulatieve beoordelingen door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen (MAH's) en rekening houdend met literatuurgegevens en informatie afkomstig uit de EudraVigilance-database acht het PRAC het noodzakelijk om de volgende ongewenste reacties: "leukocytose", "trombotische voorvallen", "epidurale lipomatose" en "chorioretinopathie" op te nemen in de productinformatie van alle producten die methylprednisolon voor systemisch gebruik bevatten.

Verder moet op basis van cumulatieve beoordelingen van gevallen waar een mogelijk oorzakelijk verband is vastgesteld met het gebruik van methylprednisolon, "hepatitis, toename van leverenzymen" te worden opgenomen in de productinformatie van de parenterale vormen van methylprednisolon en moet "toename van leverenzymen" worden opgenomen in de productinformatie van orale vormen van methylprednisolon.

Bovendien moet er een waarschuwing met betrekking tot de noodzaak van passende controle van de lever- en galaandoeningen worden opgenomen voor alle producten die methylprednisolon voor systemisch gebruik bevatten.

Zodoende heeft het PRAC overwogen dat, gezien de beschikbare gegevens, wijzigingen in de productinformatie van orale en parenterale geneesmiddelen met methylprednisolon gerechtvaardigd zijn.

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

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

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor methylprednisolon is de CMDh van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof methylprednisolon bevat(ten) gunstig is op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMDh is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die betrokken zijn bij deze enkelvoudige PSUR-beoordeling, moet/moeten worden gewijzigd. Voor zover andere geneesmiddelen, die methylprednisolon bevatten, op dit moment in de EU zijn geregistreerd of aan toekomstige registratieprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMDh de 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 Samenvatting van de Productkenmerken

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de bijsluiter

Samenvatting van de Productkenmerken

1 - Voor alle orale vormen

De bestaande productinformatie dient te worden gewijzigd (door middel van het invoegen, vervangen of verwijderen van de tekst, voor zover van toepassing) zodat deze overeenstemt met de overeengekomen bewoordingen, zoals hieronder weergegeven:

- Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

[…]

Effecten op lever en galwegen

Zelden werden er lever- en galaandoeningen gemeld, die in het merendeel van de gevallen reversibel waren na staking van de behandeling. Derhalve is passende controle noodzakelijk.

[…]

Rubriek 4.8 Bijwerkingen

Lever- en galaandoeningen: **Toename van leverenzymen**

2 - Voor alle parenterale vormen

- Rubriek 4.4

Effecten op lever en galwegen

Door geneesmiddelen geïnduceerd leverletsel, waaronder acute hepatitis of toename van leverenzymen, kan veroorzaakt worden door herhaalde puls-therapie met intraveneus toegediende methylprednisolon (meestal bij een aanvangsdosis ≥ 1 g per dag). Er zijn zeldzame gevallen van hepatotoxiciteit gemeld. Het kan enkele weken of langer duren voordat de eerste symptomen optreden. In het merendeel van de beschreven gevallen verdwenen de bijwerkingen na staking van de behandeling. Derhalve is passende controle noodzakelijk.

- Rubriek 4.8 Bijwerkingen
  Lever- en galaandoeningen: **Hepatitis, toename van leverenzymen**

3- Voor alle orale en parenterale vormen

- Rubriek 4.4

Bij het gebruik van corticosteroïden is trombose, waaronder veneuze trombo-embolie, gemeld. Daardoor is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van corticosteroïden door patiënten die trombo-embolische aandoeningen hebben of er aanleg voor hebben.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerkingen dienen, zoals hieronder aangegeven, te worden toegevoegd met de frequentie “niet bekend”:

[…]

Oogaandoeningen: **Chorioretinopathie**

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: **Leukocytose**

Bloedvataandoeningen: **Trombotische voorvallen**

Voedings- en stofwisselingsstoornissen: **Epidurale lipomatose**

Bijsluiter

- Rubriek 4 Mogelijke bijwerkingen

1. Voor alle MAH's van orale vormen moet de bestaande productinformatie worden gewijzigd (door middel van het invoegen, vervangen of verwijderen van de tekst, voor zover van toepassing) zodat deze overeenstemt met de overeengekomen bewoordingen, zoals hieronder weergegeven:

[…]

De volgende bijwerkingen werden eveneens gemeld:

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Lever- en galaandoeningen

Toename van leverenzymen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Verhoogd aantal witte bloedcellen

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Opstapeling van vetweefsel in verschillende delen van het lichaam

Bloedvataandoeningen

Toegenomen bloedstolling

Oogaandoeningen

Aandoening van het netvlies en het vaatvlies

2. Voor alle MAH's voor parenteraal gebruik moet de bestaande productinformatie worden gewijzigd (door middel van het invoegen, vervangen of verwijderen van de tekst, voor zover van toepassing) zodat deze overeenstemt met de overeengekomen bewoordingen, zoals hieronder weergegeven:

De volgende bijwerkingen werden eveneens gemeld:

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Lever- en galaandoeningen

- **Methylprednisolon kan uw lever beschadigen: er is melding gemaakt van hepatitis en toegenomen leverenzymen.**

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

- **Verhoogd aantal witte bloedcellen**

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

- **Opstapeling van vetweefsel in verschillende delen van het lichaam**

Bloedvataandoeningen

- **Toegenomen bloedstolling**

Oogaandoeningen

- **Aandoening van het netvlies en het vaatvlies**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h) -overeenkomst:	CMDh-vergadering september
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	07/11/2015
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	06/01/2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende de periodiske sikkerhetsoppdaterings-rapportene (PSUR) for metylprednisolon er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Basert på en gjennomgang av data sendt inn sammen med denne 'single assessment'-prosedyren, samlede vurderinger utført av innehaverne av markedsføringstillatelsene, samt litteraturdata og informasjon fra Eudravigilance-databasen, har PRAC ansett det for nødvendig å inkludere følgende bivirkninger: "levkocytose", "trombotiske hendelser", "epidural lipomatose" og "chorioretinopati" i produktinformasjonen til alle produkter som inneholder metylprednisolon til systemisk bruk.

I tillegg bør "hepatitt, økte leverenzymer" inkluderes i produktinformasjonen til parenterale formuleringer av metylprednisolon, og "økte leverenzymer" bør tas med i produktinformasjonen til orale formuleringer av metylprednisolon. Dette er basert på samlede vurderinger av tilfeller som tyder på en potensiell årsakssammenheng med bruk av metylprednisolon.

Videre bør det, for alle produkter til systemisk bruk som inneholder metylprednisolon, inkluderes en advarsel om behovet for overvåking av sykdommer i lever og galleveier.

På grunnlag av tilgjengelige data har PRAC vurdert det slik at det er nødvendig med endringer i produktinformasjonen til orale og parenterale legemidler som inneholder metylprednisolon.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for å anbefale endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for metylprednisolon mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet metylprednisolon er positivt, 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 metylprednisolon 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 preparatomtalen

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i pakningsvedlegget

Preparatomtale

1 – Gjelder alle orale formuleringer

Den eksisterende produktinformasjonen skal endres (innsetting, utskiftning eller sletting av tekst etter behov), slik at den gjengir den godkjente teksten som er angitt nedenfor:

- Pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

[…]

Virkninger på lever og galleveier

Det har i sjeldne tilfeller blitt rapportert om sykdommer i lever og galleveier. I flesteparten av tilfellene var disse reversible etter at behandlingen ble avbrutt. Overvåking er derfor nødvendig.

[…]

- Pkt. 4.8 Bivirkninger

Sykdommer i lever og galleveier: **Økte leverenzymer**

2 – Gjelder alle parenterale formuleringer

- Pkt. 4.4

Virkninger på lever og galleveier

Legemiddelutløst leverskade, inkludert akutt hepatitt eller økte leverenzymer, kan være forårsaket av syklisk pulserende intravenøs administrering av metylprednisolon (vanligvis ved startdose ≥ 1 g/dag). Det har også blitt rapportert om sjeldne tilfeller av levertoksisitet. Latenstiden kan være flere uker eller mer. I flesteparten av de rapporterte tilfellene har bivirkningene gått tilbake etter at behandlingen ble avbrutt. Overvåking er derfor nødvendig.

- Pkt. 4.8 Bivirkninger

Sykdommer i lever og galleveier: **Hepatitt, økte leverenzymer**

3 – Gjelder alle orale og parenterale formuleringer

- Pkt. 4.4

Det har blitt rapportert om trombose, inkludert venøs tromboembolisme, ved bruk av kortikosteroider. Kortikosteroider bør derfor brukes med varsomhet hos pasienter som har tromboemboliske sykdommer, eller kan være disponert for dette.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkninger med ukjent frekvens bør legges til som angitt nedenfor:

[…]

Øyesykdommer: **Chorioretinopati**

Sykdommer i blod og lymfatiske organer: **Levkocytose**

Karsykdommer: **Trombotiske hendelser**

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer: **Epidural lipomatose**

Pakningsvedlegg

- Pkt. 4 Mulige bivirkninger

1. For alle innehavere av markedsføringstillatelser for orale formuleringer skal den eksisterende produktinformasjonen endres (innsetting, utskiftning eller sletting av tekst etter behov) slik at den gjengir den godkjente teksten som er angitt nedenfor:

[…]

Det har i tillegg blitt rapportert om følgende bivirkninger:

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Sykdommer i lever og galleveier

Økte leverenzymer

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Økning i hvite blodceller

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Ansamling av fettvev på visse deler av kroppen

Karsykdommer

Økt blodlevring

Øyesykdommer

Sykdom i netthinne og årehinne

2. For alle innehavere av markedsføringstillatelser til parenteral bruk skal den eksisterende produktinformasjonen endres (innsetting, utskiftning eller sletting av tekst etter behov) slik at den gjengir den godkjente teksten som er angitt nedenfor:

Det har i tillegg blitt rapportert om følgende bivirkninger:

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Sykdommer i lever og galleveier

Metylprednisolon kan skade leveren, og det har blitt rapportert om hepatitt og økte leverenzymer.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Økning i hvite blodceller

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Ansamling av fettvev på visse deler av kroppen

Karsykdommer

Økt blodlevring

Øyesykdommer

Sykdom i netthinne og årehinne

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	CMDh-møte, september
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	07/11/2015
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	06/01/2016

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając sprawozdanie oceniające PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji metyloprednizolon, wnioski naukowe są następujące:

na podstawie analizy danych przesłanych w ramach tej procedury pojedynczej oceny, połączonych analiz przeprowadzonych przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (ang. Marketing Authorisation Holder, MAH) i danych zawartych w publikacjach naukowych, a także informacji uzyskanych z bazy danych Eudravigilance, PRAC uznał za niezbędne uwzględnienie następujących działań niepożądanych: „leukocytoza", „zdarzenia zakrzepowe", „lipomatoza nadtwardówkowa" i „centralna retinopatia surowicza" w drukach informacyjnych wszystkich produktów zawierających metyloprednizolon do stosowania ogólnego.

Dodatkowo należy uwzględnić „zapalenie wątroby, zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych" w drukach informacyjnych produktów do podawania pozajelitowego zawierających metyloprednizolon oraz „zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych" w drukach informacyjnych doustnych produktów zawierających metyloprednizolon, na podstawie połączonych analiz przypadków potwierdzających możliwy przyczynowy związek ze stosowaniem metyloprednizolonu.

Ponadto do wszystkich produktów zawierających metyloprednizolon do stosowania ogólnego należy dołączyć ostrzeżenie dotyczące konieczności odpowiedniego monitorowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych.

W związku z powyższym, w świetle dostępnych danych, PRAC uznał za uzasadnione wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających metyloprednizolon do podawania doustnego i pozajelitowego.

CMDh zgadza się z wnioskami naukowymi przedstawionymi przez PRAC.

Podstawy zalecenia zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji metyloprednizolon CMDh uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną metyloprednizolon jest korzystny i należy wprowadzić proponowane zmiany w drukach informacyjnych.

CMDh stoi na stanowisku, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie produktów do obrotu w zakresie niniejszej pojedynczej oceny PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające metyloprednizolon są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

Poprawki w drukach informacyjnych dotyczące produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze narodowej

Poprawki do uwzględnienia w odpowiednich częściach Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poprawki do uwzględnienia w odpowiednich częściach Ulotki dla pacjenta

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1 — Dotyczy wszystkich produktów doustnych

Istniejące druki informacyjne należy skorygować (wstawić, zastąpić lub usunąć tekst stosownie do wymagań), aby odzwierciedlały uzgodnioną treść podaną poniżej:

- Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

[…]

Wpływ na wątrobę i drogi żółciowe

Zgłaszano rzadkie przypadki zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych, z których większość ustępowała po przerwaniu leczenia. Z tego względu konieczna jest odpowiednia obserwacja.

[…]

- Punkt 4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: **Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych**

2 — Dotyczy wszystkich produktów podawanych pozajelitowo

- Punkt 4.4

Wpływ na wątrobę i drogi żółciowe

Cykliczne, przerywane podawanie metyloprednizolonu drogą dożylną (zazwyczaj w dawce początkowej wynoszącej ≥1g na dobę), może spowodować wywołane przez lek uszkodzenie wątroby, w tym ostre zapalenie wątroby lub zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Zgłaszano rzadko występujące przypadki hepatotoksyczności. Objawy mogą wystąpić po kilku tygodniach lub później. W większości przypadków zdarzenia niepożądane ustępowały po przerwaniu leczenia. Z tego względu konieczna jest odpowiednia obserwacja.

- Punkt 4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: **Zapalenie wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych**

3 — Dotyczy wszystkich produktów podawanych doustnie i pozajelitowo

- Punkt 4.4

Podczas stosowania kortykosteroidów zgłaszano występowanie zakrzepicy, w tym żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W związku z tym kortykosteroidy należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występują zaburzenia zakrzepowo-zatorowe lub którzy mogą być skłonni do ich wystąpienia.

- Punkt 4.8

Wymienione poniżej działania niepożądane należy dodać z częstością nieznaną, jak wskazano poniżej:

[…]

Zaburzenia oka: **centralna retinopatia surowicza**

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: **leukocytoza**

Zaburzenia naczyniowe: **zdarzenia zakrzepowe**

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: **lipomatoza nadtwardówkowa**

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 4 Możliwe działania niepożądane

1. Dotyczy wszystkich podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów doustnych: istniejące druki informacyjne należy skorygować (wstawić, zastąpić lub usunąć tekst stosownie do wymagań), aby odzwierciedlały uzgodnioną treść podaną poniżej:

[…]

Zgłaszano również następujące działania niepożądane:

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zwiększona liczba krwinek białych we krwi

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Gromadzenie się tkanki tłuszczowej w niektórych częściach ciała

Zaburzenia naczyniowe

Zwiększona krzepliwość krwi

Zaburzenia oka

Zaburzenia siatkówki i błony naczyniowej

2. Dotyczy wszystkich podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów do podawania pozajelitowego: istniejące druki informacyjne należy skorygować (wstawić, zastąpić lub usunąć tekst stosownie do wymagań), aby odzwierciedlały uzgodnioną treść podaną poniżej:

Zgłaszano również następujące działania niepożądane:

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Metyloprednizolon może powodować uszkodzenie wątroby. Zgłaszano przypadki zapalenia wątroby i zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zwiększona liczba krwinek białych we krwi

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Gromadzenie się tkanki tłuszczowej w niektórych częściach ciała

Zaburzenia naczyniowe

Zwiększona krzepliwość krwi

Zaburzenia oka

Zaburzenia siatkówki i błony naczyniowej

Aneks III

Harmonogram wdrażania niniejszych wytycznych

Harmonogram wdrażania umowy

Przyjęcie umowy CMDh:	Spotkanie grupy CMDh we wrześniu
Przekazanie właściwym organom krajowym tłumaczeń aneksów do umowy:	7 listopada 2015 r.
Wdrożenie umowy przez państwa członkowskie (zgłoszenie zmian przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu):	6 stycznia 2016 r.

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

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

Com base na análise dos dados apresentados no âmbito deste procedimento de avaliação única, nas análises cumulativas realizadas pelos Titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (AIMs) e tendo em conta os dados da literatura, assim como informações da base de dados Eudravigilance, o PRAC considerou necessário incluir as seguintes reações adversas: «leucocitose», «eventos trombóticos», «lipomatose epidural» e «coriorretinopatia» na Informação do Medicamento de todos os medicamentos que contenham metilprednisolona para uso sistémico.

Adicionalmente, «hepatite, aumento das enzimas hepáticas» deve ser incluído na Informação do Medicamento da formulação parentérica da metilprednisolona e «aumento das enzimas hepáticas» deve ser incluído na Informação do Medicamento da formulação oral da metilprednisolona com base na análise cumulativa de casos que suportam uma potencial associação causal com o uso de metilprednisolona.

Além disso, deve incluir-se um aviso sobre a necessidade de haver uma monitorização apropriada das afeções hepatobiliares para todos os medicamentos que contenham metilprednisolona para uso sistémico.

Por conseguinte, tendo em conta os dados disponíveis, o PRAC considerou que se justificavam as alterações na informação do medicamento relativa à formulação oral e parentérica de medicamentos contendo metilprednisolona.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da recomendação da alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à metilprednisolona, o CMDh considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo a substância ativa metilprednisolona é favorável na condição de serem introduzidas as alterações propostas à 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 contendo metilprednisolona estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização 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 procedimento nacional

Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo

Resumo das Características do Medicamento

1 - Para todas as formulações orais

A informação do medicamento existente deve ser alterada (inserção, substituição ou eliminação do texto, conforme apropriado) de modo a refletir a redação acordada, como descrito abaixo:

- Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[...]

Efeitos hepatobiliares

Afeções hepatobiliares foram raramente notificadas, na maioria dos casos, reversíveis após descontinuação da terapêutica. Deste modo, é necessária uma monitorização apropriada.

[...]

Secção 4.8 Efeitos indesejáveis

Afeções hepatobiliares: **Aumento das enzimas hepáticas**

2 - Para todas as formulações parentéricas

- Secção 4.4

Efeitos hepatobiliares

A administração intravenosa intermitente cíclica da metilprednisolona (geralmente numa dose inicial ≥ 1 g/dia) pode provocar lesão hepática induzida por fármacos, incluindo hepatite aguda ou aumento das enzimas hepáticas. Foram notificados casos raros de hepatotoxicidade. O tempo até ao seu aparecimento pode ser várias semanas ou superior. Na maioria dos casos notificados foi observada a resolução dos acontecimentos adversos após a descontinuação do tratamento. Deste modo, é necessária uma monitorização apropriada.

- Secção 4.8 Efeitos indesejáveis
  Afeções hepatobiliares: **Hepatite, aumento das enzimas hepáticas**

3 - Para todas as formulações orais e parentéricas

- Secção 4.4

Foram notificados casos de trombose, incluindo tromboembolismo venoso, com a utilização de corticosteroides. Deste modo, os corticosteroides devem ser utilizados com precaução em doentes que tenham ou possam ter predisposição para perturbações tromboembólicas.

- Secção 4.8

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas, com uma frequência desconhecida, conforme indicado a seguir:

(...)

Afeções oculares: **Coriorretinopatia**

Doenças do sangue e do sistema linfático: **Leucocitose**

Vasculopatias: **Eventos trombóticos**

Doenças do metabolismo e da nutrição: **Lipomatose epidural**

Folheto Informativo

- Secção 4 Efeitos secundários possíveis

1. Para todos os Titulares da AIM de formulações orais, a informação do medicamento existente deve ser alterada (inserção, substituição ou eliminação do texto, conforme apropriado) de modo a refletir a redação acordada, como descrito abaixo:

[...]

Os seguintes efeitos secundários também foram notificados:

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Afeções hepatobiliares

Aumento das enzimas hepáticas

Doenças do sangue e do sistema linfático

Aumento das células brancas sanguíneas (leucócitos)

Doenças do metabolismo e da nutrição

Acumulação de tecido adiposo em partes localizadas do corpo

Vasculopatias

Aumento da coagulação do sangue

Afeções oculares

Doença da retina e da membrana coroide

2. Para todos os Titulares da AIM de formulações parentéricas, a informação do medicamento existente deve ser alterada (inserção, substituição ou eliminação do texto, conforme apropriado) de modo a refletir a redação acordada, como descrito abaixo:

[...]

Os seguintes efeitos secundários também foram notificados:

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Afeções hepatobiliares

A metilprednisolona pode causar lesões no seu fígado e têm sido comunicados casos de hepatite e aumento das enzimas hepáticas.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Aumento das células brancas sanguíneas (leucócitos)

Doenças do metabolismo e da nutrição

Acumulação de tecido adiposo em partes localizadas do corpo

Vasculopatias

Aumento da coagulação do sangue

Afeções oculares

Doença da retina e da membrana coroide

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh em setembro
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	07/11/2015
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado):	06/01/2016

Anexa I

Concluzii ştiinţifice şi motive pentru modificarea condiţiilor autorizaţiilor de punere pe piaţă

Concluzii ştiinţifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate referitoare la siguranţa (RPAS) pentru metilprednisolon, concluziile ştiinţifice sunt următoarele:

Pe baza analizei datelor disponibile în cadrul acestei proceduri unice de evaluare, a analizelor cumulate efectuate de către deţinătorii autorizaţiilor de punere pe piaţă (DAPP) şi luând în considerare datele din literatura ştiinţifică şi informaţiile din baza de date Eudravigilance, PRAC a considerat necesară includerea următoarelor reacţii adverse: „leucocitoză", „evenimente trombotice", „lipomatoză epidurală" şi „corioretinopatie" în informaţiile referitoare la produs pentru toate medicamentele care conţin metilprednisolon pentru utilizare sistemică.

În plus, „hepatita, concentraţiile crescute ale enzimelor hepatice" trebuie incluse în informaţiile referitoare la medicament pentru formularea parenterală de metilprednisolon şi „concentraţii crescute ale enzimelor hepatice" trebuie inclus în informaţiile referitoare la produs pentru formularea orală de metilprednisolon, pe baza analizelor cumulate ale cazurilor care susţin o posibilă asociere cauzală cu utilizarea metilprednisolonului.

Mai mult, o avertizare privind necesitatea monitorizării adecvate a tulburărilor hepatobiliare trebuie inclusă pentru toate medicamentele care conţin metilprednisolon pentru utilizare sistemică.

Prin urmare, având în vedere datele disponibile, PRAC a considerat că sunt justificate modificări ale informaţiilor referitoare la produs pentru medicamentele pentru administrare orală sau parenterală care conţin metilprednisolon.

CMDh este de acord cu concluziile ştiinţifice formulate de PRAC.

Motive care recomandă modificarea condiţiilor autorizaţiei/autorizaţiilor de punere pe piaţă

Pe baza concluziilor ştiinţifice pentru metilprednisolon, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conţine/conţin substanţa activă metilprednisolon este favorabil, sub rezerva modificărilor propuse pentru informaţiile referitoare la produs.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizaţia/autorizaţiile de punere pe piaţă pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS-urilor. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE şi alte medicamente care conţin metilprednisolon sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizaţii de punere pe piaţă să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

Modificări la informaţiile referitoare la produs pentru medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel naţional

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din prospect

Rezumatul caracteristicilor produsului

1 - Pentru toate formulările orale

Informaţiile existente referitoare la produs vor fi modificate (prin inserare, înlocuire sau ştergere de text, după caz) pentru a reflecta frazele agreate furnizate mai jos:

- Pct. 4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

[…]

Reacţii hepatobiliare

S-au raportat cazuri rare de tulburări hepatobiliare, în majoritatea cazurilor reversibile după întreruperea tratamentului. Prin urmare, este necesară monitorizarea corespunzătoare.

[…]

- Pct. 4.8 Reacţii adverse

  Tulburări hepatobiliare: Valori crescute ale **enzimelor hepatice**

2 - Pentru toate formulările parenterale

- Pct. 4.4

Reacţii hepatobiliare

Toxicitatea hepatică indusă medicamentos, incluzând hepatită acută sau concentraţii crescute ale enzimelor hepatice, poate rezulta în urma administrării de metilprednisolon în administrari intravenoase ciclice (de obicei la o doză iniţială ≥ 1 g/zi). S-au raportat cazuri rare de hepatotoxicitate. Timpul până la debut poate fi de câteva săptămâni sau mai mult. În majoritatea cazurilor raportate, rezolvarea evenimentelor adverse a fost observată la întreruperea tratamentului. Prin urmare, este necesară monitorizarea corespunzătoare.

- Pct. 4.8 Reacţii adverse

  Tulburări hepatobiliare: **Hepatită, valori crescute ale enzimelor hepatice**

3 - Pentru toate formulările orale şi parenterale

- Pct. 4.4

S-a raportat apariţia trombozei, incluzând tromboembolie venoasă, în asociere cu corticosteroizi. În consecinţă, corticosteroizii trebuie să fie administrati cu precauţie la pacienţii care prezintă sau cu predispozitie pentru tulburări tromboembolice.

- Pct. 4.8

Următoarele reacţii adverse trebuie adăugate, cu frecvenţă necunoscută, după cum se indică mai jos:

[…]

Tulburări oculare: **Corioretinopatie**

Tulburări hematologice şi limfatice: **Leucocitoză**

Tulburări vasculare: **Evenimente trombotice**

Tulburări metabolice şi de nutriţie: **Lipomatoză epidurală**

Prospect

- Pct. 4 Reacţii adverse posibile

1. Pentru toţi DAPP pentru formulările orale, informaţiile existente referitoare la produs vor fi modificate (prin inserare, înlocuire sau ştergere de text, după caz) pentru a reflecta frazele agreate furnizate mai jos:

[…]

Următoarele reacţii adverse au fost de asemenea raportate:

Cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tulburări hepatobiliare

Valori crescute ale enzimelor hepatice

Tulburări hematologice şi limfatice

Creşterea numărului de globule albe de sânge

Tulburări metabolice şi de nutriţie

Acumulare de ţesut adipos în părţi localizate de pe corp

Tulburări vasculare

Coagulare crescută a sângelui

Tulburări oftalmice

Boală a retinei şi a membranei coroide

2. Pentru toţi DAPP pentru formulările parenterale, informaţiile existente referitoare la produs vor fi modificate (prin inserare, înlocuire sau ştergere de text, după caz) pentru a reflecta frazele agreate furnizate mai jos:

Următoarele reacţii adverse au fost de asemenea raportate:

Cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tulburări hepatobiliare

Metilprednisolonul vă poate afecta ficatul; s-au raportat cazuri de hepatită şi valori crescute ale enzimelor ficatului.

Tulburări hematologice şi limfatice

Creşterea numărului de globule albe de sânge

Tulburări metabolice şi de nutriţie

Acumulare de ţesut adipos în părţi localizate de pe corp

Tulburări vasculare

Coagulare crescută a sângelui

Tulburări oftalmice

Boală a retinei şi a membranei coroide

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziţii

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Reuniunea CMDh din septembrie
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autorităţile naţionale competente:	7 Noiembrie 2015
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variaţiei de tip IA_{IN} de către deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă):	6 Ianuarie 2016

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

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

Na základe posúdenia údajov predložených v rámci tohto samostatného hodnotiaceho procesu, kumulatívnych hodnotení vykonaných držiteľmi rozhodnutia o registrácii (MAH) a po zohľadnení údajov v literatúre a informácií z databázy Eudravigilance považuje výbor PRAC za nevyhnutné, aby boli uvedené nasledujúce nežiaduce reakcie: „leukocytóza“, „trombotické príhody“, „epidurálna lipomatóza“ a „chorioretinopatia“ do informácie o lieku všetkých liekov obsahujúcich metylprednizolón na systémové použitie.

Okrem „hepatitídy“ sa má do informácie o lieku parenterálnych liekových foriem s obsahom metylprednizolónu pridať „zvýšená hladina pečeňových enzýmov“ a „zvýšená hladina pečeňových enzýmov“ sa má pridať aj do informácie o lieku perorálnych liekových foriem s obsahom metylprednizolónu na základe kumulatívnych posúdení prípadov, ktoré podporujú možnú príčinnú súvislosť s používaním metylprednizolónu.

Navyše, pri všetkých liekoch obsahujúcich metylprednizolón na systémové použitie sa má pridať upozornenie týkajúce sa potreby náležitého sledovania porúch pečene a žlčových ciest.

Preto z hľadiska dostupných údajov výbor PRAC považuje zmeny v informácii o perorálnych a parenterálnych liekoch obsahujúcich metylprednizolón za odôvodnené.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy – humánne (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi, ku ktorým dospel výbor PRAC.

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

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

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutia o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, majú byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce metylprednizolón, 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 súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny

Súhrn charakteristických vlastností lieku

1 – pre všetky perorálne liekové formy

Existujúci súhrn charakteristických vlastností sa má zmeniť (podľa potreby doplniť, nahradiť alebo vypustiť text) tak, aby odzrkadľoval odsúhlasené znenie, ako je uvedené nižšie:

- Časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

[...]

Účinky na pečeň a žlčové cesty

Zriedkavo sa hlásili poruchy pečene a žlčových ciest, ktoré boli po vysadení liečby vo väčšine prípadov reverzibilné. Z tohto dôvodu sa vyžaduje náležité sledovanie.

[...]

- Časť 4.8 Nežiaduce účinky
  Poruchy pečene a žlčových ciest: **Zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov**

2.– Pre všetky parenterálne liekové formy

- Časť 4.4

Účinky na pečeň a žlčové cesty

Cyklické pulzné dávky i.v. metylprednizolónu (zvyčajne pri úvodnej dávke ≥ 1 g/deň) môžu viesť k liekovému poškodeniu pečene vrátane akútnej hepatitídy alebo zvýšenia hladiny pečeňových enzýmov. Hlásené boli zriedkavé prípady hepatotoxicity. Čas do výskytu môže predstavovať niekoľko týždňov alebo dlhšie obdobie. Vo väčšine prípadov sa odznenie nežiaducich príhod pozorovalo po vysadení liečby. Preto je nutné pacienta vhodným spôsobom sledovať.

- Časť 4.8 Nežiaduce účinky
  Poruchy pečene a žlčových ciest: **Hepatitída, zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov**

3 – Pre všetky perorálne a parenterálne liekové formy

- Časť 4.4

Pri podávaní kortikosteroidov sa hlásil výskyt trombózy vrátane žilovej tromboembólie. V dôsledku toho sa kortikosteroidy majú používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí majú alebo môžu mať predispozíciu k tromboembolickým poruchám.

- Časť 4.8

Majú sa doplniť nasledujúce nežiaduce reakcie s neznámou frekvenciou výskytu, ako je uvedené nižšie:

[...]

Poruchy oka: **Chorioretinopatia**

Poruchy krvi a lymfatického systému: **Leukocytóza**

Poruchy ciev: **Trombotické príhody**

Poruchy metabolizmu a výživy: **Epidurálna lipomatóza**

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 4 Možné vedľajšie účinky

1. U všetkých držiteľov rozhodnutia o registrácii perorálnych liekových foriem sa má existujúca písomná informácia pre používateľa zmeniť (podľa potreby doplniť, nahradiť alebo vypustiť text) tak, aby odzrkadľovala odsúhlasené znenie, ako je uvedené nižšie:

[...]

Hlásené boli tiež nasledujúce vedľajšie účinky:

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zvýšenie počtu bielych krviniek

Poruchy metabolizmu a výživy

Hromadenie tukového tkaniva na niektorých častiach tela

Poruchy ciev

Zvýšené zrážanie krvi

Poruchy oka

Ochorenie sietnice a cievnatky

2. U všetkých držiteľov rozhodnutia o registrácii liekov na parenterálne použitie sa má existujúca písomná informácia pre používateľa zmeniť (podľa potreby doplniť, nahradiť alebo vypustiť text) tak, aby odzrkadľovala odsúhlasené znenie, ako je uvedené nižšie:

Hlásené boli tiež nasledujúce vedľajšie účinky:

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Poruchy pečene a žlčových ciest

Metylprednizolón môže poškodiť pečeň, hlásený bol zápal pečene a zvýšenie hladín pečeňových enzýmov.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zvýšenie počtu bielych krviniek

Poruchy metabolizmu a výživy

Hromadenie tukového tkaniva na niektorých častiach tela

Poruchy ciev

Zvýšené zrážanie krvi

Poruchy oka

Ochorenie sietnice a cievnatky

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na implementáciu dohody

Prijatie dohody CMDh:	Zasadnutie CMDh v septembri
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	7. novembra 2015
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	6. januára 2016

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev 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 metilprednizolon so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Na podlagi podatkov, predloženih pri tej enotni oceni, kumulativnih pregledov, ki so jih izvedli imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, ter ob upoštevanju podatkov iz literature in informacij iz zbirke podatkov Eudravigilance, je odbor PRAC mnenja, da je treba v informacije o zdravilu za vsa zdravila, ki vsebujejo metilprednizolon za sistemsko uporabo, vključiti naslednje neželene učinke: ''levkocitoza'', ''trombotični dogodki'', ''epiduralna lipomatoza'' in ''horioretinopatija''.

Na podlagi kumulativnih pregledov primerov, ki podpirajo morebitno vzročno zvezo z uporabo metilprednizolona, je treba v informacije o zdravilu parenteralnih formulacij metilprednizolona vključiti ''hepatitis, zvečane vrednosti jetrnih encimov'', v informacije o zdravilu peroralnih formulacij metilprednizolona pa je treba vključiti ''zvečane vrednosti jetrnih encimov''.

Dodatno je treba za vsa zdravila, ki vsebujejo metilprednizolon za sistemsko uporabo, vključiti opozorilo o potrebi po ustreznem spremljanju bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov.

Zato skladno z razpoložljivimi podatki odbor PRAC meni, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu za peroralna in parenteralna zdravila, ki vsebujejo metilprednizolon.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za priporočilo spremembe pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

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

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj za promet z zdravilom za zdravila, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU tudi druga zdravila, ki vsebujejo metilprednizolon, 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 za promet po nacionalnem postopku

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

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja navodila za uporabo

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1 – Za vse peroralne formulacije

Obstoječe informacije o zdravilu je treba spremeniti (vstavitev, zamenjava ali izbris besedila, kot je ustrezno) tako, da bodo odražale spodaj navedeno dogovorjeno besedilo:

- Poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

[…]

Učinki na jetra, žolčnik in žolčevode

O boleznih jeter, žolčnika in žolčevodov so poročali redko, v večini primerov so bile te bolezni reverzibilne po prekinitvi zdravljenja. Bolnike je zato treba ustrezno spremljati.

[…]

- Poglavje 4.8 Neželeni učinki

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: **zvečane vrednosti jetrnih encimov**

2– Za vse parenteralne formulacije

- Poglavje 4.4

Učinki na jetra, žolčnik in žolčevode

Zaradi ciklične pulzirajoče intravenske uporabe metilprednizolona (običajno pri začetnem odmerku ≥ 1 g/dan) lahko pride do z zdravilom povzročene poškodbe jeter, vključno z akutnim hepatitisom ali zvečanjem vrednosti jetrnih encimov. Poročali so o redkih primerih hepatotoksičnosti. Čas do nastopa je lahko več tednov ali dlje. Pri večini poročanih primerov so neželeni dogodki izzveneli po prekinitvi zdravljenja. Bolnike je zato treba ustrezno spremljati.

- Poglavje 4.8 Neželeni učinki

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: **hepatitis, zvečane vrednosti jetrnih encimov**

3 – Za vse peroralne in parenteralne formulacije

- Poglavje 4.4

Pri uporabi kortikosteroidov so poročali o trombozi, vključno z vensko trombembolijo. Kortikosteroide je zato treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo trombembolične motnje ali so morda nagnjeni k njim.

- Poglavje 4.8

Vključiti je treba naslednje neželene učinke z neznano pogostnostjo, kot je navedeno spodaj:

[…]

Očesne bolezni: **horioretinopatija**

Bolezni krvi in limfatičnega sistema: **levkocitoza**

Žilne bolezni: **trombotični dogodki**

Presnovne in prehranske motnje: **epiduralna lipomatoza**

Navodilo za uporabo

- Poglavje 4 Možni neželeni učinki

1. Vsi imetniki dovoljenja za promet morajo spremeniti obstoječe informacije o zdravilu za peroralne formulacije (vstavitev, zamenjava ali izbris besedila, kot je ustrezno) tako, da bodo odražale spodaj navedeno dogovorjeno besedilo:

[…]

Poročali so tudi o naslednjih neželenih učinkih:

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

zvečane vrednosti jetrnih encimov

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

zvečano število belih krvnih celic

Presnovne in prehranske motnje

kopičenje maščobnega tkiva na določenih delih telesa

Žilne bolezni

zvečano strjevanje krvi

Očesne bolezni

bolezen mrežnice in horoidne membrane

2. Vsi imetniki dovoljenja za promet morajo spremeniti obstoječe informacije o zdravilu za parenteralne formulacije (vstavitev, zamenjava ali izbris besedila, kot je ustrezno) tako, da bodo odražale spodaj navedeno dogovorjeno besedilo:

Poročali so tudi o naslednjih neželenih učinkih:

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Metilprednizolon lahko poškoduje jetra; poročali so o hepatitisu in zvečanih vrednostih jetrnih encimov.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

zvečano število belih krvnih celic

Presnovne in prehranske motnje

kopičenje maščobnega tkiva na določenih delih telesa

Žilne bolezni

zvečano strjevanje krvi

Očesne bolezni

bolezen mrežnice in horoidne membrane

Priloga III

Časovni razpored za izvajanje tega stališča

Časovni razpored za izvajanje sporazuma

Sprejetje sporazuma skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh v septembru
Posredovanje prevodov prilog k sporazumu pristojnim nacionalnim organom:	7. november 2015
Izvajanje sporazuma v državah članicah (predložitev spremembe tipa IA_{IN} s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom): sporazuma v državah članicah (imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predloži spremembo):	6. januar 2016

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

Efter att ha beaktat utredningsrapporten från kommittén för riskbedömning och säkerhetsövervakning av läkemedel (PRAC) gällande periodiska säkerhetsuppdateringar (PSUR) för metylprednisolon dras följande vetenskapliga slutsatser:

Baserat på genomgången av de data som inlämnats i samband med denna säkerhetsuppdatering, kumulativa genomgångar som utförts av innehavarna av godkännande för försäljning samt med hänsyn till befintlig litteratur och information från Eudravigilance-databasen, ansåg PRAC det nödvändigt att inkludera följande biverkningar: ”leukocytos”, ”trombotiska händelser”, ”epidural lipomatos” och ”korioretinopati” i produktinformationen för samtliga läkemedel som innehåller metylprednisolon för systemisk användning.

Dessutom ska ”hepatit” och ”ökning av leverenzymer” inkluderas i produktinformationen för parenteral beredning av metylprednisolon och ”ökning av leverenzymer” ska inkluderas i produktinformationen för oral beredning av metylprednisolon baserat på kumulativa granskningar av fall som ger stöd till en möjlig kausal koppling till användningen av metylprednisolon.

Vidare ska en varning om behovet av lämplig monitorering av sjukdomar i lever och gallvägar inkluderas för alla läkemedel som innehåller metylprednisolon för systemisk användning.

Mot bakgrund av tillgängliga data ansåg PRAC därför att ändringarna i produktinformationen för orala och parenterala läkemedel som innehåller metylprednisolon var berättigade.

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

Skäl att rekommendera att villkoren för godkännande för försäljning ändras

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för metylprednisolon anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen (de aktiva substanserna) metylprednisolon är fördelaktigt 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 metylprednisolon 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 produktresumén

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i bipacksedeln

Produktresumé

1 - För alla orala beredningar

Den befintliga produktinformationen ska ändras (genom att infoga, ersätta eller radera text efter behov) så att den återger nedanstående överenskomna formulering:

- Avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet

[…]

Lever och gallvägar

Sjukdomar i lever och gallvägar har rapporterats i sällsynta fall och i majoriteten av dessa fall var tillståndet reversibelt efter avbruten behandling. Därför krävs lämplig monitorering.

[…]

Avsnitt 4.8 Biverkningar

- Lever och gallvägar: **Ökning av leverenzymer**

2 - För alla parenterala beredningar

- Avsnitt 4.4

Lever och gallvägar

Läkemedelsinducerad leverskada såsom akut hepatit eller ökning av leverenzymer kan uppstå efter upprepade stötdoser av intravenöst metylprednisolon (vanligen vid startdos ≥ 1 g/dygn). Sällsynta fall av levertoxicitet har rapporterats. Debuten kan dröja flera veckor eller längre. I majoriteten av de rapporterade fallen var biverkningarna reversibla efter avbruten behandling. Därför krävs lämplig monitorering.

- Avsnitt 4.8 Biverkningar
  Lever och gallvägar**: Hepatit, ökning av leverenzymer**

3 - För alla orala och parenterala beredningar

- Avsnitt 4.4

Trombos, däribland venös tromboembolism, har rapporterats i samband med kortikosteroider. Därför ska kortikosteroider användas med försiktighet hos patienter som har eller kan vara predisponerade för tromboemboliska sjukdomar.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar ska läggas till utan känd frekvens enligt nedan:

[…]

Ögon: **Korioretinopati**

Blodet och lymfsystemet: **Leukocytos**

Blodkärl: **Trombotiska händelser**

Metabolism och nutrition: **Epidural lipomatos**

Bipacksedel

- Avsnitt 4 Eventuella biverkningar

1. För samtliga innehavare av godkännande för försäljning av orala beredningar gäller att den befintliga produktinformationen ska ändras (genom att infoga, ersätta eller radera text efter behov) så att den återger nedanstående överenskomna formulering:

[…]

Följande biverkningar har också rapporterats:

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Lever och gallvägar

Ökning av leverenzymer

Blodet och lymfsystemet

Ökning av vita blodkroppar

Metabolism och nutrition

Ansamling av fettvävnad på isolerade ställen på kroppen

Blodkärl

Ökad levring av blodet

Ögon

Sjukdom i näthinnan och åderhinnan

2. För samtliga innehavare av godkännande för försäljning av parenterala beredningar gäller att den befintliga produktinformationen ska ändras (genom att infoga, ersätta eller radera text efter behov) så att den återger nedanstående överenskomna formulering:

Följande biverkningar har också rapporterats:

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Lever och gallvägar

Metylprednisolon kan skada levern: hepatit (leverinflammation) och ökning av leverenzymerna har rapporterats.

Blodet och lymfsystemet

Ökning av vita blodkroppar

Metabolism och nutrition

Ansamling av fettvävnad på isolerade ställen på kroppen

Blodkärl

Ökad levring av blodet

Ögon

Sjukdom i näthinnan och åderhinnan

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	September CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	07/11/2015
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen fråninnehavaren av godkännande för försäljning):	06/01/2016