

Prilog I.

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

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o procjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za deksametazon (osim lijekova odobrenih centraliziranim postupkom), znanstveni zaključci su sljedeći:

Kumulativnim pregledom slučajeva poremećaja funkcije nadbubrežne žlijezde i poremećaja u funkciji hipotalamusa i hipofize pronađeno je 14 medicinski potvrđenih slučajeva. Osam slučajeva potvrđeno je u pedijatrijskih bolesnika, dok je terapija ritonavirom u dva slučaja prijavljena kao dodatni mogući uzrok. Cushingov sindrom i adrenalna supresija opisani su i u literaturi kod produljene primjene kutanih i okularnih pripravaka koji sadrže glukokortikoide, uključujući deksametazon, u mnogim slučajevima u djece. Poznati je rizik od ovih oblika poremećaja u djece, iz razloga što apsorpcija lijeka može biti puno brža, a poluvijek lijeka može biti produžen. Nadalje, kako se deksametazon metabolizira putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4), istodobna primjena ritonavira ili drugog CYP3A4 inhibitora može dovesti do povišenih sistemskih razina deksametazona, Cushingovog sindroma i supresije nadbubrežne osovine (HHN osovine), čak i u slučajevima kada bi sistemska izloženost u normalnim okolnostima bila niska. PRAC smatra da je ovu informaciju potrebno opisati u informacijama o lijeku za okularne i kutane formulacije lijekova koji sadrže deksametazon. Nadalje, u skladu s preporukama PRAC-a iz rujna, vezanim uz signal za kobicistat, ovaj CYP3A4 inhibitor također bi trebao biti uključen kao primjer u informacijama o lijeku za okularnu formulaciju lijeka.

Kumulativnim pregledom slučajeva akutnog sindroma lize tumora pronađeno je sedam slučajeva, od kojih su svi bili iz objavljenih članaka i kod bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima, uključujući pet slučajeva u kojima je deksametazon prijavljen kao jedini primijenjeni lijek. PRAC je zabilježio da sindrom lize tumora može nastupiti spontano; međutim, smatra se da je ovu informaciju potrebno uključiti u informacije o lijeku za oralne i parenteralne formulacije lijekova koji sadrže deksametazon, ukazujući na taj način na rizičnu populaciju, te dajući preporuke za pomno praćenje i mjere predostrožnosti u tih bolesnika.

Kumulativnim pregledom slučajeva centralne serozne korioretinopatije (CSCR, engl. *central serous chorioretinopathy*) povezanih s glukokortikosteroidima, pronađeno je 17 slučajeva koji pokazuju kompatibilnu kronologiju i koji ne posjeduju zbunjujuće čimbenike, uključujući 13 slučajeva s povlačenjem nuspojava nakon prekida primjene lijeka (pozitivan *dechallenge*). Prevalencija primjene egzogenih glukokortikoida u bolesnika kod kojih se razvio CSCR prijavljena je u manje od 10% slučajeva u tri velike retrospektivne studije, a u dvije prospektivne studije u postocima od 29% odnosno 52%. U jednoj studiji istraživanja parova zapaženo je da bolesnici s CSCR-om imaju veću prevalenciju primjene kortikosteroida u odnosu na one u kontrolnoj skupini. U literaturi se o glukokortikoidima piše kao o rizičnim čimbenicima u razvoju CSCR-a, i raspravlja o mogućoj ulozi staničnih mehanizama. PRAC smatra da je ovaj štetni događaj potrebno uključiti u informacije o lijeku za oralne i parenteralne formulacije lijekova koji sadrže deksametazon.

Stoga, u pogledu dostupnih podataka koji se odnose na deksametazon, PRAC smatra da su izmjene u informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže deksametazon (osim lijekova odobrenih centraliziranim postupkom), opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove koji sadrže deksametazon (osim lijekova odobrenih centraliziranim postupkom), trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

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

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

[Izmjene za sve formulacije za okularnu primjenu]

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

[Potrebno je dodati slijedeće upozorenje]

Cushingov sindrom i/ili adrenalna supresija povezana sa sistemskom apsorpcijom okularno primijenjenog deksametazona može se pojaviti nakon intenzivne ili dugotrajne kontinuirane terapije u bolesnika s predispozicijom, uključujući djecu i bolesnike liječene s CYP3A4 inhibitorima (uključujući ritonavir i kobicistat). U ovim slučajevima, liječenje je potrebno postupno prekinuti.

- Dio 4.5

[Upozorenje je potrebno izmijeniti kako slijedi]

~~Istovremenim liječenjem s CYP3A4 inhibitori (uključujući lijekove koji sadrže **ritonavir i** kobicistat);, očekuje se povećanje rizika od sistemskih nuspojava. Slučajevi Cushingovog sindroma **moгу smanjiti klirens deksametazona, što rezultira njegovim povećanim učinkom** i adrenalnom supresijom/**Cushingovim sindromom** su prijavljeni.~~ Ovu kombinaciju je potrebno izbjegavati, osim ako korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, a u tom slučaju je potrebno pratiti bolesnike zbog moguće pojave sistemskih učinaka kortikosteroida.

- Dio 4.8

[Slijedeće nuspojave potrebno je dodati pod „Endokrini poremećaji” unutar klasifikacije organskih sustava, s učestalošću nepoznato]

Cushingov sindrom, adrenalna supresija (vidjeti dio 4.4)

Uputa o lijeku

- Dio 2 Što morate znati prije nego počnete uzimati X

Upozorenja i mjere opreza:

[Upozorenje je potrebno dodati kako slijedi]

Obratite se svom liječniku ukoliko primijetite oticanje i povećanje tjelesne težine u području trupa i lica, jer su to obično prvi znaci sindroma koji se zove Cushingov sindrom. Supresija (potiskivanje) funkcije nadbubrežne žlijezde, može se razviti nakon prestanka dugotrajnog ili intenzivnog liječenja s <lijek>. Obratite se svom liječniku prije nego što samoinicijativno prekinete liječenje. Ovi rizici posebno su važni u djece i bolesnika, koji se liječe lijekovima koji se zovu ritonavir ili kobicistat.

Drugi lijekovi i X

[Upozorenje je potrebno dodati kako slijedi]

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ritonavir ili kobicistat, jer to može povećati količinu deksametazona u krvi.

- Dio 4 Moguće nuspojave

[Slijedeće nuspojave potrebno je dodati s učestalošću nepoznato]

Hormonalni poremećaji: pojačani rast dlaka na tijelu (posebno u žena), mišićna slabost i smanjenje mišićne mase, ljubičaste strije po koži tijela, povišeni krvni tlak, neredovitost ili izostanak mjesečnica, promjene u razini proteina ili kalcija u vašem tijelu, zaostajanje u rastu u djece i tinejdžera, te oticanje ili povećanje tjelesne težine u području trupa i lica (što se naziva Cushingov sindrom) (vidjeti dio 2, "Upozorenja i mjere opreza").

[Izmjene za sve formulacije za kožnu primjenu]

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

[Upozorenje je potrebno dodati kako slijedi]

Cushingov sindrom i/ili adrenalna supresija povezana sa sistemskom apsorpcijom kod kutane aplikacije deksametazona može se pojaviti nakon intenzivne ili dugotrajne kontinuirane terapije u bolesnika s predispozicijom, uključujući djecu i bolesnike koji su liječeni s CYP3A4 inhibitorima (uključujući ritonavir). U ovim slučajevima, liječenje je potrebno postupno prekidati.

- Dio 4.5

[Upozorenje je potrebno dodati kako slijedi]

CYP3A4 inhibitori (uključujući ritonavir): mogu smanjiti klirens deksametazona, što rezultira njegovim povećanim učinkom i adrenalnom supresijom/Cushingovim sindromom. Ovu kombinaciju je potrebno izbjegavati, osim ako korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, a u tom slučaju je potrebno pratiti bolesnike zbog mogućih pojava sistemskih učinaka kortikosteroida.

- Dio 4.8

[Sljedeće nuspojave potrebno je dodati pod „Endokrini poremećaji“ unutar klasifikacije organskih sustava, s učestalošću nepoznato]

Cushingov sindrom, adrenalna supresija (vidjeti dio 4.4)

Uputa o lijeku

- Dio 2 Što morate znati prije nego počnete uzimati X

Upozorenja i mjere opreza:

[Upozorenje je potrebno dodati kako slijedi]

Obratite se svom liječniku ukoliko primjetite oticanje i povećanje težine u području trupa i lica, jer su to obično prvi znaci sindroma koji se zove Cushingov sindrom. Supresija (potiskivanje) funkcije nadbubrežne žlijezde, može se razviti nakon prestanka dugotrajnog ili intenzivnog liječenja s <lijek>. Obratite se svom liječniku prije nego što samoinicijativno prekinete liječenje. Ovi rizici posebno su važni u djece i bolesnika, koji se liječe lijekom ritonavir.

Drugi lijekovi i X

[Upozorenje je potrebno dodati kako slijedi]

Obavijestite svog liječnika ukoliko uzimate ritonavir, jer to može povećati količinu deksametazona u krvi.

- Dio 4 Moguće nuspojave

[Slijedeće nuspojave potrebno je dodati s učestalošću nepoznato]

Hormonalni poremećaji: pojačani rast dlaka na tijelu (posebno u žena), mišićna slabost i smanjenje mišićne mase, ljubičaste strije po koži tijela, povišeni krvni tlak, neredovitost ili izostanak mjesečnica, promjene u razini proteina ili kalcija u vašem tijelu, zaostajanje u rastu u djece i tinejdžera, te oticanje ili povećanje tjelesne težine u području trupa i lica (što se naziva Cushingov sindrom) (vidjeti dio 2, "Upozorenja i mjere opreza").

[Izmjene za sve formulacije za oralnu i parenteralnu primjenu]

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

[Upozorenje je potrebno dodati kako slijedi]

Nakon stavljanja lijeka u promet, sindrom lize tumora (TLS, engl. *tumour lysis syndrome*) prijavljen je u bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima, nakon primjene deksametazona samog ili u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima. Bolesnici s visokim rizikom od razvoja TLS-a, poput bolesnika s visokom stopom proliferacije, velikim tumorskim opterećenjem i jakom osjetljivošću prema citotoksičnim lijekovima, trebali bi biti pažljivo praćeni uz prikladne mjere opreza.

Dio 4.8

[Slijedeće nuspojave potrebno je dodati pod „Poremećaji oka” unutar klasifikacije organskih sustava, s učestalošću nepoznato]

Korioretinopatija

Uputa o lijeku

- Dio 2 Što morate znati prije nego počnete uzimati X

Upozorenja i mjere opreza:

Obavijestite svog liječnika ukoliko imate nešto od navedenog:

[Upozorenje je potrebno dodati kako slijedi]

[...]

Simptomi sindroma lize tumora, kao što su: grčevi mišića, slabost mišića, smetenost, gubitak ili poremećaji vida i nedostatak zraka, u slučaju da patite od hematoloških zloćudnih bolesti.

[...]

- Dio 4 Moguće nuspojave

[Slijedeće nuspojave potrebno je dodati s učestalošću nepoznato]

[...]

Poremećaji vida, gubitak vida

Prilog III.
Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	pisani postupak CMDh-a 20. listopada 2016.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	4. prosinca 2016.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet prodaje izmjenu):	4. veljače 2017.