

I. melléklet

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

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a dexamethasone-ra (ide nem értve a centralizált készítményeket) vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A mellékvese, valamint a hypothalamus és az agyalapi mirigy rendellenességeinek összegző áttekintésével 14 orvosilag is megerősített esetre derült fény. Ezek közül 8 eset gyermekeknél fordult elő, és 2 esetben jelentették a ritonavirt, mint szintén feltételezett gyógyszert együttes kezelés miatt. Az irodalomban jelentésre került továbbá Cushing-szindróma és mellékvese szupresszió hosszú távú alkalmazással, több gyermek dexametazon glükokortikoid tartalmú bőrgyógyászati és szemészeti készítményekkel volt kezelve. Ismert, hogy a gyermekek számára az ilyen esetek veszélyt hordozhatnak, hiszen a gyógyszer felszívódása náluk gyorsabban történhet, illetve a felezési idő meghosszabbodhat. Tezen kívül, mivel a dexametazon a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) enzim által metabolizálódik, így a ritonavir vagy más CYP3A4-gátlók együttes használata következtében megemelkedhet a dexametazon szisztémás szintje, illetve Cushing-szindróma és a mellékvese tengely szupressziója jelentkezhet még olyan esetekben is, ahol egyébként a szisztémás expozíció normál esetben alacsony lenne. A PRAC úgy látja, ennek az információnak meg kell jelenni a dexametazon tartalmú szemészeti és bőrgyógyászati termékek termékinformációjában. Továbbá. A szeptemberi, kobicisztát jelzésre érkezett PRAC javaslatnak megfelelően, ez a CYP3A4-gátló szemészeti készítményre való példaként meg kell, hogy legyen említve a termékinformációban.

Az akut tumor lízis szindróma összegző áttekintésével 7 esetre derült fény, mindegyik publikált cikkekből származott, valamint rosszindulatú hematológiai elváltozásokkal rendelkező betegeknél jelentkezett, beleértve öt esetet, ahol a dexametazon egyedüli alkalmazott gyógyszerként volt jelölve. A PRAC megjegyezte, hogy a tumor lízis szindróma spontán esetekben is előfordulhat; ugyanakkor úgy gondolták, ezt az információt is bele kell foglalni a szájon át és a parenterálisan adagolt dexametazon tartalmú készítmények termékinformációjába, meghatározva a magasabb kockázati csoportokat, valamint szoros megfigyelést és elővigyázatosságot javasolva ezeknél a pácienseknél.

A glükokortikoid kezelés melletti centralis serosus chorioretinopathia (CSCR) összegző áttekintése 17 esetet tárt fel, ahol időbeli egyezés figyelhető meg, és nem volt zavaró tényező. Ezek közül 13 esetben a mellékhatások megszűntek a kezelés felfüggesztésével. A CSCR-rel rendelkező betegek esetében 3 nagy retrospektív vizsgálatban kevesebb, mint 10% volt azoknak az aránya, akik glükokortikoidot kaptak exogén kezelésként, 2 prospektív vizsgálatban pedig 29% és 52%-ot jelentettek. Egy eset-kontroll tanulmányban megfigyelték, hogy a CSCR betegek esetében gyakoribb a kortikoszteroid használat, mint a kontroll csoportban. Az irodalomban a glükokortikoidok a CSCR rizikófaktoraként vannak említve, és ennek sejtszintű mechanizmusára feltételezések születtek. A PRAC úgy látja, ezt a nemkívánatos eseményt bele kell foglalni a szájon át és parenterálisan adagolt dexametazon készítmények termékinformációjába.

Ezért, tekintettel a dexametazonról rendelkezésre álló adatokra, a PRAC indokoltnak látja a dexametazon tartalmú gyógyszerkészítmények termékinformációjának módosítását (a centrális engedélyezett termékektől eltekintve)

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A(z) dexamethasone-ra/-re vonatkozó tudományos következtetések alapján (a centrális engedélyezésű termékektől eltekintve) a CMDh-nak az a véleménye, hogy a(z) dexamethasone hatóanyag(ka)t tartalmazó gyógyszer(ek) (a centrális engedélyezésű termékektől eltekintve) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

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

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

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

[Módosítások az összes, kizárólag szemészeti felhasználású készítményre]

Alkalmazási előírás

- 4.4 Pont

[Egy figyelmeztetést hozzá kell adni a következők szerint]

Intenzív vagy hosszan tartó, folyamatos terápiát követően az arra hajlamos betegeknél, beleértve a gyermekeket és CYP3A4 inhibitorokkal (beleértve a ritonavirt és kobicisztátot) kezelt betegeket, a szemészeti dexametazon szisztémás felszívódásával összefüggésben Cushing-szindróma és / vagy adrenális szupresszió fordulhat elő. Ezekben az esetekben a kezelést fokozatosan abba kell hagyni.

- 4.5 Pont

[Egy figyelmeztetést hozzá kell adni a következők szerint]

A CYP3A4-gátlókkal (ideértve a ritonavirrel és kobicisztáttal) kezelt betegeknél a dexametazon clearance csökkenhet, aminek következtében a hatása fokozódhat plazma-koncentrációja megemelkedhet, valamint adrenális szupresszió/Cushing-szindróma jelentkezhet. Az együttes alkalmazást kerülni kell, kivéve, ha a várható előny meghaladja a szisztémás kortikoszteroid mellékhatásoknak a fokozott kockázatát. Ezekben az esetekben a betegeket monitorozni kell a szisztémás kortikoszteroid hatások tekintetében.

- 4.8 Pont

[A következő nemkívánatos hatásokat, mellékhatásokat kell hozzáadni az Endokrin betegségek és tünetek csoportjához ismeretlen gyakorisággal]

Cushing szindróma, mellékvese-elégtelenség (Lásd 4.4 pont)

Betegtájékoztató

- 2. Tudnivalók az X alkalmazása előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések:

[A következő figyelmeztetést kell hozzáadni]

Beszéljen kezelőorvosával, ha a törzse körül és az arcán duzzanatot vagy súlygyarapodást tapasztal, mivel ezek **gyakran a Cushing-szindróma** első jelei. Intenzív vagy hosszan tartó, folyamatos <termék neve> terápia abbahagyását követően a mellékvesevelő működésének elnyomása alakulhat ki. A gyógyszer **önálló** abbahagyása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ezek a kockázatok különösen ritonavirrel **vagy kobicisztáttal** kezelt gyermekek és felnőttek esetében fontosak.

Egyéb gyógyszerek és az X

[A következő figyelmeztetést kell hozzáadni]

Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben ritonavirt **vagy kobicisztátot** használ, mivel azok a vér dexametazon szintjének emelkedését okozhatják.

- 4. Lehetséges mellékhatások

[A következő mellékhatásokat kell hozzáadni gyakorisága nem ismert kategóriában]

Hormonális problémák: a testszövet fokozott növekedése (különösen nőknél), izomgyengeség és izomvesztés, lila sérülésnyomok a testfelületen, emelkedett vérnyomás, rendszertelen vagy kimaradó ciklus, a fehérje és a kalcium szintjének változása a testben, fejlődésbeli visszamaradás a gyermekeknél és tinédzsereknél, valamint duzzanat és súlygyarapodás a testen és az arcon (ún. Cushing-szindróma) (Lásd 2. Figyelmeztetések és óvintézkedések rész).

[Módosítások az összes, kizárólag bőrgyógyászati felhasználású készítményre]

Alkalmazási előírás

- 4.4 Pont

[A következő figyelmeztetést kell hozzáadni]

Intenzív vagy hosszan tartó, folyamatos terápiát követően az arra hajlamos betegeknél, beleértve a gyermekeket és CYP3A4 inhibitorokkal (beleértve a ritonavirt és kobicisztátot) kezelt betegeket, a bőrgyógyászati dexametazon szisztémás felszívódásával összefüggésben Cushing-szindróma és / vagy adrenális szupresszió fordulhat elő. Ezekben az esetekben a kezelést fokozatosan abba kell hagyni.

- 4.5 Pont

[A következő figyelmeztetést kell hozzáadni]

A CYP3A4-gátlókkal (ideértve a ritonavirrel és kobicisztáttal) kezelt betegeknél a dexametazon clearance csökkenhet, aminek következtében a hatása fokozódhat plazma koncentrációja megemelkedhet, valamint adrenális szupresszió/Cushing-szindróma jelentkezhet. Az együttes alkalmazást kerülni kell, kivéve, ha a várható előny meghaladja a szisztémás kortikoszteroid mellékhatásoknak a fokozott kockázatát. Ezekben az esetekben a betegeket monitorozni kell a szisztémás kortikoszteroid hatások tekintetében.

- 4.8 Pont

[A következő nemkívánatos hatásokat, mellékhatásokat kell hozzáadni az Endokrin betegségek és tünetek csoportjához ismeretlen gyakorisággal]

Cushing szindróma, mellékvese-elégtelenség (Lásd 4.4 pont)

Betegtájékoztató

- 2. Tudnivalók az X alkalmazása előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések:

[A következő figyelmeztetést kell hozzáadni]

Beszéljen kezelőorvosával, ha a törzse körül és az arcán duzzanatot vagy súlygyarapodást tapasztal, mivel ezek gyakran a Cushing-szindróma első jelei. Intenzív vagy hosszan tartó, folyamatos <termék neve> terápia abbahagyását követően a mellékvesevelő működésének elnyomása alakulhat ki. A gyógyszer önálló abbahagyása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ezek a kockázatok különösen ritonavirrel kezelt gyermekek és felnőttek esetében fontosak.

Egyéb gyógyszerek és az X

[A következő figyelmeztetést kell hozzáadni]

Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben ritonavirt használ, mivel az a vér dexametazon szintjének emelkedését okozhatja.

- 4. Lehetséges mellékhatások

[A következő mellékhatásokat kell hozzáadni gyakorisága nem ismert kategóriában]

Hormonális problémák: a testszövet fokozott növekedése (különösen nőknél), izomgyengeség és izomvesztés, lila sérülésnyomok a testfelületen, emelkedett vérnyomás, rendszertelen vagy kimaradó ciklus, a fehérje és a kalcium szintjének változása a testben, fejlődésbeli visszamaradás a gyermekeknél és tinédzsereknél, valamint duzzanat és súlygyarapodás a testen és az arcon (ún. Cushing-szindróma) (Lásd 2. Figyelmeztetések és óvintézkedések rész).

[Módosítások az összes, kizárólag orális vagy parenterális felhasználású készítményre]

Alkalmazási előírás

- 4.4 Pont

[A következő figyelmeztetést kell hozzáadni]

A forgalomba hozatal utáni tapasztalatokban hematológiai rosszindulatú elváltozásokkal küzdő betegeknek tumor lízis szindrómát (TLS) jelentettek, a dexametazonnal való önálló vagy más kemoterapeutikummal történő együttes kezelést követően. A TLS kialakulására magasabb kockázattal rendelkező betegeket, akiknél például magas a proliferatív ráta, magas a tumor terhelés, valamint fokozott érzékenység tapasztalható a citotoxikus elmekre, szoros megfigyelés alatt kell tartani, és meg kell tenni a szükséges óvintézkedéseket.

- 4.8 Pont

[A következő nemkívánatos hatásokat, mellékhatásokat kell hozzáadni a Szembetegségek és szemészeti tünetek csoportjához ismeretlen gyakorisággal]

Chorioretinopathia

Betegtájékoztató

- 2. Tudnivalók az X alkalmazása előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések:

Tájékoztassa orvosát, amennyiben a következők bármelyikét tapasztalja:

[[A következő figyelmeztetést kell hozzáadni]

[...]

A tumor lízis szindróma tüneteit, úgymint izomgörcs, izomgyengeség, zavartság, látásvesztés vagy látászavar, valamint nehézlégzés, amennyiben hematológiai rosszindulatú elváltozással küzd.

[...]

- 4. Lehetséges mellékhatások

[A következő mellékhatásokat kell hozzáadni gyakorisága nem ismert kategóriában]

[...]

Látászavar, látásvesztés

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2016.október 20. CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016.12.04.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2017.02.02.