

## **Aneks I**

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

## Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących hydrokortyzonu (z wyjątkiem produktów leczniczych w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu wskazanych do stosowania w leczeniu niedoczynności kory nadnerczy), wnioski naukowe są następujące:

### Kardiomiopatia przerostowa

Biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące kardiomiopatii przerostowej, pochodzące z badań klinicznych [Rohr i in. (2014)], piśmiennictwa [Alpert i in. (1984), Sarikabadayi i in. (2013), Scire i in. (2007), Vimala i in. (2011)], jak również ze spontanicznych zgłoszeń obejmujących przypadki, w których występował ścisły związek czasowy, oraz przypadki ustąpienia działania niepożądanego po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki leku (ang. *positive de-challenge*), a następnie ponownego wystąpienia działania niepożądanego po ponownym wznowieniu leczenia (ang. *positive re-challenge*), wiodące państwo członkowskie we współpracy z komitetem PRAC uznało, że występuje co najmniej uzasadnione prawdopodobieństwo związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem hydrokortyzonu (z wyjątkiem produktów leczniczych w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu wskazanych do stosowania w leczeniu niedoczynności kory nadnerczy) a kardiomiopatią przerostową. Wiodące państwo członkowskie we współpracy z komitetem PRAC uznało, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających hydrokortyzon do stosowania ogólnoustrojowego (z wyjątkiem produktów leczniczych w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu wskazanych do stosowania w leczeniu niedoczynności kory nadnerczy).

Do punktów 4.4. („Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”) i 4.8. („Działania niepożądane”) ChPL należy dodać działanie niepożądane „kardiomiopatia przerostowa” z częstością występowania „częstość nieznana” oraz stosowne ostrzeżenie dotyczące kardiomiopatii przerostowej. Należy również odpowiednio zaktualizować Ulotkę dla pacjenta.

### Zwiększenie masy ciała

Biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące zwiększenia masy ciała, pochodzące z piśmiennictwa [Rice i in. (2017), Roberts i in. (2014) oraz Kivimäki i in. (2006)], jak również ze spontanicznych zgłoszeń obejmujących przypadki, w których występował ścisły związek czasowy, oraz przypadki ustąpienia działania niepożądanego po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki leku (ang. *positive de-challenge*), wiodące państwo członkowskie we współpracy z komitetem PRAC uznało, że dowody na ustanowienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem hydrokortyzonu (z wyjątkiem produktów leczniczych w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu wskazanych do stosowania w leczeniu niedoczynności kory nadnerczy) a zwiększeniem masy ciała są wystarczające. Wiodące państwo członkowskie we współpracy z komitetem PRAC uznało, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających hydrokortyzon do stosowania ogólnoustrojowego (z wyjątkiem produktów leczniczych w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu wskazanych do stosowania w leczeniu niedoczynności kory nadnerczy).

Do punktu 4.8. (Działania niepożądane) ChPL należy dodać działanie niepożądane „zwiększenie masy ciała” z częstością występowania „częstość nieznana”. Należy również odpowiednio zaktualizować Ulotkę dla pacjenta.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących hydrokortyzonu (z wyjątkiem produktów leczniczych w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu wskazanych do stosowania w leczeniu niedoczynności kory nadnerczy) grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako

substancję czynną hydrokortyzon (z wyjątkiem produktów leczniczych w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu wskazanych do stosowania w leczeniu niedoczynności kory nadnerczy) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające hydrokortyzon (z wyjątkiem produktów leczniczych w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu wskazanych do stosowania w leczeniu niedoczynności kory nadnerczy) są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

## **Aneks II**

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)  
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

## **Postacie hydrokortyzonu do stosowania ogólnoustrojowego**

### **a) Kardiomiopatia przerostowa**

#### **Charakterystyka Produktu Leczniczego**

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

**Po podaniu hydrokortyzonu wcześniakom notowano przypadki kardiomiopatii przerostowej, dlatego należy przeprowadzić odpowiednią ocenę diagnostyczną oraz kontrolować czynność serca i obraz mięśnia sercowego.**

- Punkt 4.8

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia serca” klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania „częstość nieznana”: **kardiomiopatia przerostowa u wcześniaków.**

#### **Ulotka dla pacjenta**

Punkt 2 „Informacje ważne przed zastosowaniem hydrokortyzonu”

Ostrzeżenia i środki ostrożności

**Jeśli hydrokortyzon jest podawany wcześniakom, konieczne może być kontrolowanie czynności serca i obrazu mięśnia sercowego.**

Punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”

Częstość występowania „częstość nieznana”: **przerost mięśnia sercowego (kardiomiopatia przerostowa) u wcześniaków**

### **b) Zwiększenie masy ciała**

#### **Charakterystyka Produktu Leczniczego**

- Punkt 4.8 „Działania niepożądane”

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Badania diagnostyczne” klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania „częstość nieznana”: **zwiększenie masy ciała.**

#### **Ulotka dla pacjenta**

Punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”

Częstość występowania „częstość nieznana”: **zwiększenie masy ciała**

### **Aneks III**

#### **Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

## Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w kwietniu 2020 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	14. czerwca 2020 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	13. sierpnia 2020 r.