

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSURs) pre dexametazón (okrem centrálne povolených liekov) sú vedecké závery nasledovné:

Kumulatívny prehľad porúch nadobličiek a hypotalamu a porúch hypofýzy obsahoval 14 lekárske potvrdených prípadov. Osem z týchto prípadov bolo hlásených u pediatrických pacientov, pričom ako súbežne podozrivý liek bol v dvoch prípadoch uvedený ritonavir. V literatúre sa tiež uvádzajú Cushingov syndróm a adrenálna supresia pri predĺženom používaní, v mnohých prípadoch u detí, pri použití kožných a očných prípravkov obsahujúcich glukokortikoidy vrátane dexametazónu. Je známe, že deti sú rizikovou skupinou pre tento druh udalostí, keďže absorpcia lieku môže byť rýchlejšia a polčas môže byť predĺžený. Okrem toho, keďže dexametazón sa metabolizuje prostredníctvom P450 3A4 (CYP3A4), súbežné podávanie ritonaviru alebo iných inhibítorov CYP3A4 môže viesť k zvýšeným systémovým hladinám dexametazónu, Cushingovmu syndrómu a supresii osi nadobličiek dokonca v situáciách, keď by systémové vystavenie malo byť za normálnych okolností nízke. Výbor PRAC usúdil, že tieto informácie sa majú odzrkadľovať v informáciách o lieku pre očné a kožné formy liekov obsahujúcich dexametazón. Okrem toho, v súlade s odporúčaním výboru PRAC k signálu pre kobicistát zo septembra má byť tento inhibítor CYP3A4 uvedený ako príklad tiež v informáciách o lieku pre očné formy.

Kumulatívny prehľad syndrómu akútnej nádorovej lýzy obsahoval sedem prípadov, pričom všetky prípady boli uvedené v uverejnenom článku a vyskytovali sa u pacientov s hematologickými malignitami vrátane piatich prípadov, keď bol dexametazón uvedený ako jediný podávaný liek. Výbor PRAC poznamenal, že syndróm nádorovej lýzy sa môže vyskytnúť spontánne; usúdilo sa však, že táto informácia má byť uvedená v informáciách o lieku pre perorálne a parenterálne formy liekov obsahujúcich dexametazón s identifikovaním rizikových populácií a odporúčaním pozorného sledovania a opatrení u týchto pacientov.

Kumulatívny prehľad centrálnej seróznej chorioretinopatie (CSCR) pri použití glukokortikosteroidov obsahoval 17 prípadov s kompatibilnou chronológiou, bez mätúcich faktorov vrátane 13 prípadov s pozitívnou dechallenge. Bolo hlásené, že prevažne exogénne podávanie glukokortikoidu u pacientov s vyvíjajúcou sa CSCR v troch rozsiahlych retrospektívnych štúdiách tvorilo menej než 10 % a v dvoch prospektívnych štúdiách tvorilo asi 29 %, respektíve 52 %. V jednej prípadovej štúdii sa pozorovalo, že u pacientov s CSCR sa kortikosteroidy používajú vo väčšej miere než u kontrolných pacientov. V literatúre sa uvádza, že glukokortikoidy sú rizikovým faktorom pre CSCR, pričom boli vyslovené hypotézy o bunkových mechanizmoch. Výbor PRAC usúdil, že táto nežiaduca udalosť má byť uvedená v informáciách o lieku pre perorálne a parenterálne formy liekov obsahujúcich dexametazón.

Vzhľadom na dostupné údaje týkajúce sa dexametazónu preto výbor PRAC usúdil, že sú potrebné zmeny v informáciách o lieku pre lieky obsahujúce dexametazón (okrem centrálne povolených liekov).

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

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre dexametazón (okrem centrálne povolených liekov) je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúcich dexametazón (okrem centrálne povolených liekov) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce dexametazón (okrem centrálne povolených liekov), 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 registrovaný (registrované) liek (lieky)

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

[Zmeny len pre všetky očné formy]

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

[Má byť pridané toto upozornenie]

Po intenzívnej alebo dlhodobej neprerušovanej liečbe sa u predisponovaných pacientov vrátane detí a pacientov liečených inhibítormi CYP3A4 (vrátane ritonaviru a kobicistátu) môže vyskytnúť Cushingov syndróm a/alebo adrenálna supresia súvisiaca so systémovou absorpciou očného dexametazónu. V týchto prípadoch sa má liečba postupne vysadiť.

- Časť 4.5

[Má byť pridané toto upozornenie]

~~Predpokladá sa, že súbežná liečba Inhibítory CYP3A4 (vrátane ritonaviru a kobicistátuliekov-
obsahujúcich); zvyšuje riziko systémových vedľajších účinkov. Boli hlásené prípady Cushingovho
syndrómu môžu znížiť klírens dexametazónu, čo vedie k zvýšeniu účinkov~~ a adrenálnej
supresii/**Cushingovmu syndrómu**. Tejto kombinácii sa treba vyhnúť, ak prínos neprevyšuje zvýšené
riziko systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov a v tomto prípade pacientov treba sledovať na
systémové účinky kortikosteroidov.

- Časť 4.8

*[V časti Trieda orgánových systémov majú byť pridané nasledujúce nežiaduce reakcie pod nadpisom
Poruchy endokrinného systému s neznámou frekvenciou]*

Cushingov syndróm, adrenálna supresia (pozri časť 4.4)

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2 Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete X

Upozornenia a opatrenia:

[Má byť pridané toto upozornenie]

Ak sa u vás vyskytne opuch a prírastok hmotnosti okolo trupu a na tvári, povedzte to lekárovi, lebo sú to zvyčajne prvé prejavy syndrómu, ktorý sa nazýva Cushingov syndróm. Po zastavení dlhodobej alebo intenzívnej liečby liekom <názov lieku> sa môže vyskytnúť potlačenie funkcie nadobličiek. Porozprávejte sa s lekárom predtým, ako prestanete s liečbou. Tieto riziká sú zvlášť dôležité u detí a pacientov liečených liekom, ktorý sa nazýva ritonavir alebo kobicistát.

Iné lieky a X

[Má byť pridané toto upozornenie]

Ak užívate ritonavir alebo kobicistát, povedzte to lekárovi, lebo to môže zvýšiť množstvo dexametazónu v krvi

- Časť 4 Možné vedľajšie účinky

[Majú byť pridané nasledujúce nežiaduce reakcie s neznámou frekvenciou]

Hormonálne problémy: nadmerný rast chlpov na tele (najmä u žien), svalová slabosť a únava, purpurové strie na koži, zvýšený krvný tlak, nepravidelná alebo neprítomná menštruácia, zmeny v hladinách proteínov a vápnika v tele, spomalený rast u detí a dospievajúcich a opuch a prírastok hmotnosti na tele a tvári (nazýva sa Cushingov syndróm) (pozri časť 2: Upozornenia a opatrenia).

[Zmeny len pre všetky kožné formy]

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

[Má byť pridané toto upozornenie]

Po intenzívnej alebo dlhodobej neprerušovanej liečbe sa u predisponovaných pacientov vrátane detí a pacientov liečených inhibítormi CYP3A4 (vrátane ritonaviru) môže vyskytnúť Cushingov syndróm a/alebo adrenálna supresia súvisiaca so systémovou absorpciou kožného dexametazónu. V týchto prípadoch sa má liečba postupne vysadiť.

- Časť 4.5

[Má byť pridané toto upozornenie]

Inhibítory CYP3A4 (vrátane ritonaviru): môžu znížiť klírens dexametazónu, čo vedie k zvýšeniu účinkov a adrenálnej supresii/Cushingovmu syndrómu. Tejto kombinácii sa treba vyhnúť, ak prínos neprevyšuje zvýšené riziko systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov a v tomto prípade pacientov treba sledovať na systémové účinky kortikosteroidov.

- Časť 4.8

[V časti Trieda orgánových systémov majú byť pridané nasledujúce nežiaduce reakcie pod nadpisom Poruchy endokrinného systému s neznámou frekvenciou]

Cushingov syndróm, adrenálna supresia (pozri časť 4.4)

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2 Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete X

Upozornenia a opatrenia:

[Má byť pridané toto upozornenie]

Ak sa u vás vyskytne opuch a prírastok hmotnosti okolo trupu a na tvári, povedzte to lekárovi, lebo sú to zvyčajne prvé prejavy syndrómu, ktorý sa nazýva Cushingov syndróm. Po zastavení dlhodobej alebo intenzívnej liečby liekom <názov lieku> sa môže vyskytnúť potlačenie funkcie nadobličiek. Porozprávajte sa s lekárom predtým, ako prestanete s liečbou. Tieto riziká sú zvlášť dôležité u detí a pacientov liečených liekom, ktorý sa nazýva ritonavir.

Iné lieky a X

[Má byť pridané toto upozornenie]

Ak užívate ritonavir, povedzte to lekárovi, lebo to môže zvýšiť množstvo dexametazónu v krvi

- Časť 4 Možné vedľajšie účinky

[Majú byť pridané nasledujúce nežiaduce reakcie s neznámou frekvenciou]

Hormonálne problémy: nadmerný rast chlpov na tele (najmä u žien), svalová slabosť a únava, purpurové strie na koži, zvýšený krvný tlak, nepravidelná alebo neprítomná menštruácia, zmeny v

hladinách proteínov a vápnika v tele, spomalený rast u detí a dospievajúcich a opuch a prírastok hmotnosti na tele a tvári (nazýva sa Cushingov syndróm) (pozri časť 2: Upozornenia a opatrenia).

[Zmeny len pre všetky perorálne a parenterálne formy]

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

[Má byť pridané toto upozornenie]

V rámci skúseností po uvedení lieku na trh bol u pacientov s hematologickými malignitami po použití dexametazónu samotného alebo v kombinácii s inými chemoterapeutickými liekmi hlásený syndróm nádorovej lýzy (TLS). Pacienti s vysokým rizikom TLS, napríklad pacienti s vysokou rýchlosťou proliferácie, vysokou nádorovou záťažou a vysokou citlivosťou na cytotoxické lieky majú byť pozorne sledovaní a majú sa zaviesť príslušné opatrenia.

- Časť 4.8

[V časti Trieda orgánových systémov majú byť pridané nasledujúce nežiaduce reakcie pod nadpisom Poruchy oka s neznámou frekvenciou]

Chorioretinopatia

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2 Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete X

Upozornenia a opatrenia

Ak sa vás týka čokoľvek z nasledujúceho, povedzte to lekárovi:

[Má byť pridané toto upozornenie]

[...]

Príznaky syndrómu nádorovej lýzy, ako sú svalové kŕče, svalová slabosť, zmätenosť, strata alebo poruchy zraku a dýchavičnosť, v prípade, že trpíte hematologickou malignitou.

[...]

- Časť 4 Možné vedľajšie účinky

[Majú byť pridané nasledujúce nežiaduce reakcie s neznámou frekvenciou]

[...]

Poruchy zraku, strata zraku

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh 20. októbra 2016, písomný postup
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	4. december 2016
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	2. február 2017