

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upošteevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za deksametazon (razen zdravil, odobrenih po centraliziranem postopku) so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Kumulativni pregled primerov bolezni nadledvične žleze in hipotalamusa ter žleze hipofize je razkril 14 medicinsko potrjenih primerov. O osmih primerih so poročali pri pediatričnih bolnikih in v dveh primerih je bil ritonavir naveden kot eno od zdravil s sumom na neželene učinke. V literaturi so poročali tudi o Cushingovem sindromu in supresiji nadledvične žleze (v mnogih primerih pri otrocih), in sicer po daljši uporabi dermalnih in okularnih zdravil z glukokortikoidi, vključno z deksametazonom. Za otroke je znano, da pri njih obstaja tveganje za tovrstne dogodke, ker je lahko absorpcija zdravila pri njih hitrejša in razpolovna doba zdravila podaljšana. Poleg tega je treba upoštevati, da ker se deksametazon presnavlja s citokromom P450 3A4 (CYP3A4), lahko sočasna uporaba ritonavirja ali drugih zaviralcev CYP3A4 vodi do zvišane sistemske koncentracije deksametazona, Cushingovega sindroma in supresije adrenalne osi celo v primerih, ko bi bila sistemska izpostavljenost zdravilu sicer nizka. Odbor PRAC je menil, da bi morale biti te informacije navedene v informacijah o zdravilu za okularno in dermalno obliko zdravil, ki vsebujejo deksametazon. Poleg tega bi moral biti v skladu s septembrskim priporočilom odbora PRAC o varnostnem signalu za kobicistat ta zaviralec izoencima CYP3A4 tudi vključen kot primer v informacijah o zdravilu za okularne oblike zdravil.

Kumulativni pregled pojavljanja akutnega sindroma lize tumorja je razkril sedem primerov, ki so bili vsi iz objavljenega članka in pri bolnikih s hematološkimi malignimi obolenji, vključno s petimi primeri, v katerih so poročali o deksametazonu kot edinem uporabljenem zdravilu. Odbor PRAC je poudaril, da se lahko sindrom lize tumorja pojavi tudi spontano. Vendar so menili, da bi morale biti te informacije vključene v informacije o zdravilu pri peroralnih in parenteralnih oblikah zdravil, ki vsebujejo deksametazon, z navedbo ogroženih populacij bolnikov in s priporočilom za skrbno spremljanje in previdnostne ukrepe pri teh bolnikih.

Kumulativni pregled pojavljanja centralne serozne horioretinopatije (CSCR) pri uporabi glukokortikosteroidov je razkril 17 primerov z združljivim časovnim potekom in brez drugih dejavnikov, ki bi povzročali negotovost, vključno s 13 primeri prenehanja neželenih učinkov po prekinitvi zdravljenja. V treh velikih retrospektivnih študijah je bila prevalenca eksogenega dajanja glukokortikoidov pri bolnikih, pri katerih se je razvil CSCR, manjša od 10 %, v dveh prospektivnih študijah pa je bila približno 29 % oziroma 52 %. V eni študiji s kontrolnimi primeri so tudi opazili, da imajo bolniki s CSCR večjo prevalenco jemanja kortikosteroidov kot osebe iz kontrolne skupine. V literaturi so poročali, da so glukokortikoidi dejavnik tveganja za CSCR, in podali hipotezo o celičnih mehanizmi njenega nastanka. Odbor PRAC je menil, da bi bilo treba ta neželeni učinek vključiti v informacije o zdravilu za peroralno in parenteralno obliko zdravil, ki vsebujejo deksametazon.

Zato je glede na razpoložljive podatke o deksametazonu odbor PRAC menil, da je pri zdravilih, ki vsebujejo deksametazon (razen zdravil, odobrenih po centraliziranem postopku), sprememba informacij o zdravilu utemeljena.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za deksametazon (razen zdravil, odobrenih po centraliziranem postopku) skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) deksametazon (razen zdravil, odobrenih po centraliziranem postopku), nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo deksametazon (razen zdravil, odobrenih po centraliziranem postopku), 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(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

[Spremembe samo za vse okularne oblike]

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

[Dodati je treba naslednje opozorilo.]

Po intenzivnem ali dolgotrajnem neprekinjenem zdravljenju pri bolnikih, ki so nagnjeni k temu, vključno z otroci in bolniki, zdravljenimi z zaviralci CYP3A4 (vključno z ritonavirjem in kobicistatom), se lahko razvije Cushingov sindrom in/ali supresija nadledvične žleze v povezavi s sistemsko absorpcijo deksametazona za okularno uporabo. V takšnih primerih je treba zdravljenje ukinjati postopoma.

- Poglavje 4.5

[Spremeniti je treba naslednje opozorilo.]

Za sočasno zdravljenje z Zaviralci CYP3A4 (vključno z ritonavirjem in kobicistatom) zdravlili, ki vsebujejo), je pričakovati, da povečuje tveganje za sistemske neželene učinke. Poročali so o primerih Cushingovega sindroma lahko zmanjšajo očistek deksametazona, kar vodi do povečanih učinkov in supresije nadledvične žleze/Cushingovega sindroma. Tej kombinaciji se je treba izogibati, razen če koristi njene uporabe odtehtajo povečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov, v tem primeru pa je treba bolnike spremljati glede morebitnega pojava sistemskih učinkov kortikosteroidov.

- Poglavje 4.8

[Naslednje neželene učinke je treba dodati v razvrstitev po organskem sistemu Bolezni endokrinega sistema s pogostnostjo neznano.]

Cushingov sindrom, supresija nadledvične žleze (glejte poglavje 4.4)

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2 Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo X

Opozorila in previdnostni ukrepi:

[Dodati je treba naslednje opozorilo.]

Posvetujte se s svojim zdravnikom, če dobite otekline in se vam nabere maščevje na trupu ter obrazu, ker so to navadno prvi znaki sindroma, ki mu pravimo Cushingov sindrom. Po prekinitvi dolgotrajnega ali intenzivnega zdravljenja z zdravilom <zdravilo> lahko pride do zmanjšane delovanja nadledvične žleze. Posvetujte se s svojim zdravnikom, preden sami prekinete zdravljenje. Ta tveganja so še posebno pomembna pri otrocih in bolnikih, ki se zdravijo z ritonavirjem ali kobicistatom.

Druga zdravila in zdravilo X

[Dodati je treba naslednje opozorilo.]

Povejte svojemu zdravniku, če uporabljate ritonavir ali kobicistat, ker to lahko poveča količino deksametazona v krvi.

- Poglavje 4 Možni neželeni učinki

[Naslednje neželene učinke je treba dodati s pogostnostjo neznano.]

Hormonske težave: dodatna poraščenost po telesu (še posebej pri ženskah), šibkost in usihanje mišic, vijolične strije po koži telesa, zvišan krvni tlak, neredno mesečno perilo ali izostanek mesečnega perila, spremembe v koncentracijah beljakovin in kalcija v telesu, zaostanek v rasti pri otrocih in najstnikih ter otekline in nabiranje maščevja po trupu in obrazu (imenovano 'Cushingov sindrom') (glejte poglavje 2, "Opozorila in previdnostni ukrepi").

[Spremembe samo za vse dermalne oblike]

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

[Dodati je treba naslednje opozorilo.]

Po intenzivnem ali dolgotrajnem neprekinjenem zdravljenju pri bolnikih, ki so nagnjeni k temu, vključno z otroci in bolniki, zdravljenimi z zaviralci CYP3A4 (vključno z ritonavirjem), se lahko razvije Cushingov sindrom in/ali supresija nadledvične žleze v povezavi s sistemsko absorpcijo deksametazona za dermalno uporabo. V takšnih primerih je treba zdravljenje ukinjati postopoma.

- Poglavje 4.5

[Dodati je treba naslednje opozorilo.]

Zaviralci CYP3A4 (vključno z ritonavirjem): lahko zmanjšajo očistek deksametazona, kar vodi do povečanih učinkov in supresije nadledvične žleze/Cushingovega sindroma. Tej kombinaciji se je treba izogibati, razen če koristi njene uporabe odtehtajo povečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov, v tem primeru pa je treba bolnike spremljati glede morebitnega pojava sistemskih učinkov kortikosteroidov.

- Poglavje 4.8

[Naslednje neželene učinke je treba dodati v razvrstitev po organskem sistemu Bolezni endokrinega sistema s pogostnostjo neznano.]

Cushingov sindrom, supresija nadledvične žleze (glejte poglavje 4.4)

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2 Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo X

Opozorila in previdnostni ukrepi:

[Dodati je treba naslednje opozorilo.]

Posvetujte se s svojim zdravnikom, če dobite otekline in se vam nabere maščevje na trupu ter obrazu, ker so to navadno prvi znaki sindroma, ki mu pravimo Cushingov sindrom. Po prekinitvi dolgotrajnega ali intenzivnega zdravljenja z zdravilom <zdravilo> lahko pride do zmanjšane delovanja nadledvične žleze. Posvetujte se s svojim zdravnikom, preden sami prekinete zdravljenje. Ta tveganja so še posebno pomembna pri otrocih in bolnikih, ki se zdravijo z ritonavirjem.

Druga zdravila in zdravilo X

[Dodati je treba naslednje opozorilo.]

Povejte svojemu zdravniku, če uporabljate ritonavir, ker lahko poveča količino deksametazona v krvi.

- Poglavje 4 Možni neželeni učinki

[Naslednje neželene učinke je treba dodati s pogostnostjo neznano.]

Hormonske težave: dodatna poraščenost po telesu (še posebej pri ženskah), šibkost in usihanje mišic, vijolične strije po koži telesa, zvišan krvni tlak, neredno mesečno perilo ali izostanek mesečnega perila, spremembe v koncentracijah beljakovin in kalcija v telesu, zaostanek rasti pri otrocih in najstnikih ter otekline in nabiranje maščevja po trupu in obrazu (imenovano 'Cushingov sindrom') (glejte poglavje 2, "Opozorila in previdnostni ukrepi").

[Spremembe samo za vse peroralne in parenteralne oblike]

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

[Dodati je treba naslednje opozorilo.]

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih s hematološkimi malignimi obolenji poročali o sindromu lize tumorja (TLS, *tumour lysis syndrome*) po uporabi deksametazona, samostojno ali skupaj z drugimi kemoterapevtiki. Bolnike z velikim tveganjem za TLS, kot so tisti z veliko hitrostjo proliferacije celic, visokim tumorskim bremenom in veliko občutljivostjo za citotoksična zdravila, je treba skrbno spremljati in uvesti ustrezne previdnostne ukrepe.

- Poglavje 4.8

[Naslednje neželene učinke je treba dodati v razvrstitev po organskem sistemu Očesne bolezni s pogostnostjo neznano.]

Horioretinopatija

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2 Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo X

Opozorila in previdnostni ukrepi

Obvestite svojega zdravnika, če se pri vas pojavi kaj od tega:

[Dodati je treba naslednje opozorilo.]

[...]

Simptomi sindroma lize tumorja, kot so mišični krči, šibkost mišic, zmedenost, izguba ali motnje vida in zasoplost, če imate hematološko maligno obolenje (krvnega raka).

[...]

- Poglavje 4 Možni neželeni učinki

[Naslednje neželene učinke je treba dodati s pogostnostjo neznano.]

[...]

Motnje vida, izguba vida

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	20/10/2016 pisni postopek skupine CMDh
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	04/12/2016
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	02/02/2017