

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) dexamethasonu (kromě přípravků registrovaných centralizovanou procedurou) dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Souhrnný přehled poruch nadledvin, hypotalamu a hypofýzy obsahoval 14 lékařsky potvrzených případů. Osm z těchto případů bylo hlášeno u dětských pacientů a ritonavir byl označen jako další podezřelý lék ve dvou případech. Cushingův syndrom a potlačení funkce nadledvin byly také popsány v literatuře u dlouhodobého používání kožních a očních přípravků obsahující glukokortikoidy včetně dexamethasonu, v mnoha případech u dětí. Je známo, že děti jsou náchylnější pro tento typ rizika, protože absorpce léku může být u nich rychlejší a biologický poločas může být prodloužen. Vzhledem k tomu, že je dexamethason metabolizován cytochromem P450 3A4 (CYP3A4), souběžné podávání ritonaviru nebo jiných inhibitorů CYP3A4 může vést ke zvýšené hladině systémového dexamethasonu, Cushingova syndromu a suprese adrenální osy i v situacích, kdy by za normálních okolností byla systémová expozice nízká. PRAC došel k závěru, že se tyto informace mají odrazit v informaci o přípravku pro oční a kožní podání přípravků obsahující dexamethason. Dále, v souladu s doporučením PRAC ze září ohledně signálu pro kobicistat, má být tento inhibitor CYP3A4 zahrnut také jako příklad v informaci o přípravku očních forem.

Souhrnný přehled případů syndromu akutního nádorového rozpadu obsahoval sedm případů, všechny z publikovaného článku a u pacientů s maligním hematologickým onemocněním, včetně pěti případů, kdy byl dexamethason hlášen jako jediný podávaný léčivý přípravek. PRAC zaznamenal, že syndrom nádorového rozpadu se může objevit spontánně. Nicméně bylo rozhodnuto, že tyto informace mají být obsaženy v informacích o přípravku pro perorální a parenterální formy přípravků s obsahem dexamethasonu, s uvedením rizikových skupin a doporučením pečlivého sledování a opatření pro tyto pacienty.

Souhrnný přehled výskytu centrální serózní chorioretinopatie (CSCR) vyvolané glukokortikoidy obsahoval 17 případů s odpovídající časovou posloupností a bez zavádějících faktorů, včetně 13 případů s pozitivní odezvou po vysazení přípravku. Prevalence zevního podávání glukokortikoidu u pacientů se CSCR byla zjištěna méně než 10% ve třech velkých retrospektivních studiích, a okolo 29% a 52% ve dvou prospektivních studiích. V jedné kontrolované studii bylo zjištěno, že pacienti s CSCR mají vyšší prevalenci užívání kortikosteroidů, než pacienti v kontrolní skupině. Glukokortikoidy byly popsány v literatuře jako rizikový faktor pro CSCR s předpokládaným buněčným mechanismem. Výbor PRAC se domnívá, že tento nežádoucí účinek by měl být zahrnut do informací o přípravku pro perorální a parenterální formy přípravků obsahujících dexamethason.

Proto z pohledu dostupných údajů týkajících se dexamethasonu považuje výbor PRAC změny v informacích o přípravku týkajících se léčivých přípravků obsahujících dexamethason (kromě přípravků registrovaných centralizovanou procedurou) za opodstatněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se léčivé látky dexamethason (kromě centralizovaně registrovaných přípravků) skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících dexamethason (kromě centralizovaně registrovaných přípravků) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem léčivé látky dexamethason (kromě centralizovaně registrovaných přípravků) nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

<Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~)>

[Doplnění pouze pro oční podání]

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

[Upozornění má být přidáno následovně]

Po intenzivní nebo dlouhodobé kontinuální terapii se může u predisponovaných pacientů, včetně dětí a pacientů léčených inhibitory CYP3A4 (včetně ritonaviru a kobicistatu), objevit Cushingův syndrom a/nebo adrenální suprese související se systémovou absorpcí dexamethasonu podaného do oka. V těchto případech se nemá léčba ukončovat náhle, nýbrž postupným snižováním dávky.

- Bod 4.5

[Upozornění má být doplněno následovně]

~~Souběžná léčba inhibitory CYP3A4 (včetně produktů obsahujících~~ **ritonaviru a kobicistatu**~~) může zvýšit riziko systémových vedlejších účinků. Byly hlášeny případy Cushingova syndromu; mohou snížit clearance dexamethasonu vedoucí ke zvýšenému účinku dexamethasonu a adrenální supresi / vzniku Cushingova syndromu.~~ Této kombinaci je třeba se vyhnout, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko systémových nežádoucích účinků v důsledku léčby kortikosteroidy, přičemž má být pacient sledován vzhledem k systémovým nežádoucím účinkům kortikosteroidů.

- Bod 4.8

[Následující nežádoucí účinky mají být přidány pod třídu orgánových systémů Endokrinní poruchy s frekvencí není známo]

Cushingův syndrom, adrenální suprese (viz bod 4.4)

Příbalová informace

- Bod 2 Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X používat

Upozornění a opatření:

[Upozornění má být přidáno následovně]

Porad'te se se svým lékařem, pokud zaznamenáte otoky a obezitu s maximem ukládání tuku v oblasti břicha a v obličeji, neboť jde obvykle o první projevy syndromu zvaného Cushingův syndrom. Po ukončení dlouhodobé nebo intenzivní léčby tímto přípravkem se může objevit potlačení funkce nadledvin. Porad'te se se svým lékařem, než sami ukončíte léčbu. Tato rizika jsou důležitá zejména u dětí a pacientů léčených přípravky s ritonavirem nebo kobicistatem.

Další léčivé přípravky a přípravek X

[Upozornění má být přidáno následovně]

Informujte svého lékaře, jestliže užíváte léky s ritonavirem nebo kobicistatem, protože mohou zvýšit koncentraci dexamethasonu v krvi.

- Bod 4 Možné nežádoucí účinky

[Následující nežádoucí účinky mají být přidány s frekvencí není známo]

Endokrinní poruchy: růst ochlupení (zvláště u žen), svalová slabost a chřadnutí, fialové strie na kůži, zvýšený krevní tlak, nepravidelná nebo chybějící menstruace, změny v hladinách bílkovin

a vápníku v těle, opožděný růst u dětí a dospívajících a otok a obezita s maximem ukládání tuku v oblasti břicha a v obličeji (tzv. Cushingův syndrom) (viz bod 2 "Upozornění a opatření").

[Doplnění pouze pro kožní podání]

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

[Upozornění má být přidáno následovně]

Po intenzivní nebo dlouhodobé kontinuální terapii se může u predisponovaných pacientů, včetně dětí a pacientů léčených inhibitory CYP3A4 (včetně ritonaviru), objevit Cushingův syndrom a/nebo adrenální suprese související se systémovou absorpcí dexamethasonu podaného na kůži. V těchto případech se nemá léčba ukončovat náhle, nýbrž postupným snižováním dávky.

- Bod 4.5

[Upozornění má být doplněno následovně]

Inhibitory CYP3A4 (včetně ritonaviru): mohou snížit clearance dexamethasonu vedoucí ke zvýšenému účinku dexamethasonu a adrenální supresi /vzniku Cushingova syndromu. Této kombinaci je třeba se vyhnout, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků v důsledku léčby kortikosteroidy, přičemž má být pacient sledován vzhledem k systémovým nežádoucím účinkům kortikosteroidů.

- Bod 4.8

[Následující nežádoucí účinky mají být přidány pod třídu orgánových systémů Endokrinní poruchy s frekvencí není známo]

Cushingův syndrom, suprese nadledvin (viz bod 4.4)

Příbalová informace

- Bod 2 Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X používat

Upozornění a opatření:

[Upozornění má být přidáno následovně]

Poradte se se svým lékařem, pokud zaznamenáte otoky a obezitu s maximem ukládání tuku v oblasti břicha a v obličeji, neboť jde obvykle o první projevy syndromu zvaného Cushingův syndrom. Po ukončení dlouhodobé nebo intenzivní léčby tímto přípravkem se může objevit potlačení funkce nadledvin. Poradte se se svým lékařem, než sami ukončíte léčbu. Tato rizika jsou důležitá zejména u dětí a pacientů léčených přípravky s ritonavirem.

Další léčivé přípravky a přípravek X

[Upozornění má být přidáno následovně]

Informujte svého lékaře, jestliže užíváte léky s ritonavirem, protože mohou zvýšit koncentraci dexamethasonu v krvi.

- Bod 4 Možné nežádoucí účinky

[Následující nežádoucí účinky mají být přidány s frekvencí není známo]

Endokrinní poruchy: růst ochlupení (zvláště u žen), svalová slabost a chřadnutí, fialové strie na kůži, zvýšený krevní tlak, nepravidelná nebo chybějící menstruace, změny v hladinách bílkovin a vápníku v těle, opožděný růst u dětí a dospívajících a otok a obezita s maximem ukládání tuku v oblasti břicha a v obličeji (tzv. Cushingův syndrom) (viz bod 2 "Upozornění a opatření").

[Doplnění pouze pro všechny lékové formy perorálního a parenterálního podání]

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4
-

[Upozornění má být přidáno následovně]

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy syndromu nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome TLS) u pacientů s maligním hematologickým onemocněním po podání dexamethasonu samostatně nebo v kombinaci s jinými cytostatiky. Pacienty s vysokým rizikem TLS, jako jsou pacienti s vysokým proliferčním růstem nádoru, vysokou nádorovou zátěží a vysokou citlivostí na cytostatika, je třeba pečlivě sledovat a přijmout vhodná opatření.

- Bod 4.8

[Následující nežádoucí účinky mají být přidány pod třídu orgánových systémů Poruchy oka s frekvencí není známo]

Chorioretinopatie

Příbalová informace

- Bod 2 Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X používat

Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem, pokud trpíte:

[Upozornění má být přidáno následovně]

[...]

Příznaky syndromu nádorového rozpadu, jako jsou svalové křeče, svalová slabost, zmatenost, ztráta nebo poruchy zraku a dušnost, v případě že trpíte zhoubným onemocněním krve.

[...]

- Bod 4 Možné nežádoucí účinky

[Následující nežádoucí účinky mají být přidány s frekvencí není známo]

[...]

Poruchy zraku, ztráta zraku

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	20/10/2016 písemný postup skupiny CMDh
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	04/12/2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	02/02/2017