

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet deksametasooni (välja arvatud tsentraalse müügiloo ravimid) perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

Neerupealiste, hüpotaalamuse ja ajuripatsi häirete kumulatiivsel hindamisel tuvastati 14 meditsiinilise kinnitusega juhtu. Neist kaheksa juhtu teatati pediatrilistel patsientidel ning kahel juhul oli ritonaviir märgitud teiseks kahtlustatavaks ravimiks. Kirjandusallikates teatati nahale ja silma manustatavate glükokortikosteroidide (sh deksametasooni) sisaldavate ravimite kasutamisel Cushingi sündroomist ja neerupealiste supressioonist pikaajalisel kasutamisel, mitmel juhul lastel. Lastel on teadaolevalt risk seda tüüpi reaktsioonide tekkes, kuna ravimi imendumine võib olla kiirem ja poolväärtusaeg pikem. Lisaks metaboliseeritakse deksametasoon tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) vahendusel, mistõttu ritonaviiri või teiste CYP3A4 inhibiitoritega koosmanustamine võib viia deksametasooni süsteemse taseme tõusule, Cushingi sündroomi ja neerupealiste supressiooni tekkele ka situatsioonides, kus süsteemne tase oleks normaalsel juhul madal. PRACi hinnangul tuleb seda teavet kajastada nahale ja silma manustatavate deksametasooni sisaldavate ravimite ravimiteabes. Kooskõlas PRACi septembrikuu soovitusetega kobitsistaadi ohusignaali kohta, tuleb ka see CYP3A4 inhibiitor lisada näitena silmaravimite ravimiteabesse.

Ägeda tuumori lüüsi sündroomi kumulatiivsel hindamisel tuvastati seitse juhtu, kõik avaldatud kirjandusartiklis ning pahaloomulise hematoloogilise kasvajaga patsientidel, sealhulgas viis juhtu, kus deksametasoon oli teatatud ainsa kasutatud ravimina. PRAC märkis, et tuumori lüüsi sündroom võib tekkida spontaanselt; siiski leides, et see teave tuleks lisada suukaudsete ja parenteraalsete deksametasooni sisaldavate ravimite ravimiteabesse, tuues välja riskipopulatsiooni ning soovitades nende patsientide hoolikat jälgimist ja ettevaatusabinõusid.

Glükokortikosteroididega soetud tsentraalse seroosse korioretinopaatia (CSCR) kumulatiivsel hindamisel tuvastati 17 juhtu, millel esines ajaline seos ja puudusid segavad faktorid, sealhulgas 13 juhtu, mille puhul ravimi ärajätmisel nähud taandusid (positive dechallenge). Kolme suure retrospektiivse uuringu põhjal on CSCRI esinemissagedus glükokortikosteroidi eksogeensel manustamisel vähem kui 10% ning kahes prospektiivses uuringus vastavalt umbes 29% ja 52%. Ühes juht-kontrolluuringus täheldati, et CSCR patsiendid kasutasid kortikosteroidide sagedamini kui kontrollid. Kirjanduses on glükokortikosteroidide kirjeldatud kui CSCRI riskifaktoreid ning hüpoteesina on välja toodud rakulised mehhanismid. PRACi hinnangul tuleks see kõrvalnäht lisada suukaudsete ja parenteraalsete deksametasooni sisaldavate ravimite ravimiteabesse.

Seega, arvestades olemasolevaid andmeid deksametasooni kohta, on PRACi hinnangul õigustatud muutused deksametasooni sisaldavate ravimite (väljaarvatud tsentraalse müügiloo ravimid) ravimiteabes.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Deksametasooni (välja arvatud tsentraalse müügiloo ravimid) kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et deksametasooni sisaldava(te) ravimi(te) (välja arvatud tsentraalse müügiloo ravimid) kasu ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube (välja arvatud tsentraalne müügiluba) ka teistele deksametasooni sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm

ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

[Täiendused ainult silma manustatavatele ravimvormidele]

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

[Lisada tuleb järgmine hoiatus]

Silma manustatava deksametasooni süsteemse imendumisega seotud Cushingi sündroom ja/või neerupealiste supressioon võib pärast intensiivset või pikaajalist ravi tekkida eelsoodumusega patsientidel, sealhulgas lastel ja CYP3A4 inhibiitoritega (sealhulgas ritonaviir ja kobitsistaat) ravitud patsientidel. Nende juhtudel tuleb ravi järk-järgult lõpetada.

- Lõik 4.5

[Hoiatust tuleb täiendada järgmiselt]

Koosmanustamine CYP3A4 inhibiitoritega (sealhulgas **ritonaviir ja** kobitsistaati sisaldavad ravimid) suurendab süsteemsete kõrvaltoimete riski. Teatatud on Cushingi sündroomi **võivad vähendada deksametasooni kliirensit, mis põhjustab tugevamat toimet** ja neerupealiste supressiooni juhtudest **Cushingi sündroomi**. Kombinatsiooni tuleb vältida, väljaarvatud juhul kui kasu ületab süsteemse kortikosteroidi kõrvaltoimete suurenenud riski; sellisel juhul tuleb patsiente jälgida süsteemse kortikosteroidi toimete suhtes.

- Lõik 4.8

[Järgmine kõrvaltoime tuleb lisada organsüsteemi „Endokriinsed häired“ alla sagedusega „Teadmata“]

Cushingi sündroom, neerupealiste supressioon (vt lõik 4.4)

Pakendi infoleht

- Lõik 2 Mida on vaja teada enne X kasutamist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud:

[Lisada tuleb järgmine hoiatus]

Rääkige oma arstile, kui teil tekivad tursed ja kehakaalu tõus kehatüvel ja näos, kuna need on tavaliselt Cushingi sündroomi esimesed nähud. Neerupealiste funktsiooni pärssimine võib tekkida pärast pikaajalise ravi või intensiivse ravi lõpetamist <ravimiga>. Rääkige oma arstiga enne omaalgatuslikku ravi lõpetamist. Need riskid on väga olulised eriti lastel ja patsientidel, keda ravitakse ravimitega nagu ritonaviir ja kobitsistaat.

Muud ravimid ja X

[Lisada tuleb järgmine hoiatus]

Rääkige oma arstiga, kui te võtate ritonaviiri või kobitsistaati, kuna see võib suurendada deksametasooni kogust veres.

- Lõik 4 Võimalikud kõrvaltoimed

[Järgmised kõrvaltoimed tuleb lisada sagedusega „Teadmata“]

Hormonaalsed häired: liigne karvakasv (eriti naistel), lihaskõrge ja lihaskadu, punakad armid kehatüve nahal, vererõhu tõus, menstruatsiooni ebaregulaarsus või puudumine, valkude ja

kaltsiumi taseme muutunud tase teie organismis, pidurdunud kasv lastel ja teismelistel, tursed ja kehakaalu tõus kehatüvel ja näos (seda nimetatakse Cushingi sündroomiks) (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

[Täiendused ainult kõigile nahale manustatavatele ravimvormidele]

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

[Lisada tuleb järgmine hoiatus]

Nahale manustatava deksametasooni süsteemse imendumisega seotud Cushingi sündroom ja/või neerupealiste supressioon võib pärast intensiivset või pikaajalist ravi tekkida eelsoodumusega patsientidel, sealhulgas lastel ja CYP3A4 inhibiitoritega (sealhulgas ritonaviir) ravitud patsientidel. Nende juhtudel tuleb ravi järk-järgult lõpetada.

- Lõik 4.5

[Lisada tuleb järgmine hoiatus]

CYP3A4 inhibiitorid (sealhulgas ritonaviir): võivad vähendada deksametasooni kliirensit, mis põhjustab tugevamat toimet ja neerupealiste supressiooni/Cushingi sündroomi. Kombinatsiooni tuleb vältida, väljaarvatud juhul kui kasu ületab süsteemse kortikosteroidi kõrvaltoimete suurenenud riski; sellisel juhul tuleb patsiente jälgida süsteemse kortikosteroidi toimete suhtes.

- Lõik 4.8

[Järgmine kõrvaltoime tuleb lisada organsüsteemi „Endokriinsed häired“ alla sagedusega „Teadmata“]

Cushingi sündroom, neerupealiste supressioon (vt lõik 4.4)

Pakendi infoleht

- Lõik 2 Mida on vaja teada enne X kasutamist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud:

[Lisada tuleb järgmine hoiatus]

Rääkige oma arstile, kui teil tekivad tursed ja kehakaalu tõus kehatüvel ja näos, kuna need on tavaliselt Cushingi sündroomi esimesed nähud. Neerupealiste funktsiooni pärssimine võib tekkida pärast pikaajalise ravi või intensiivse ravi lõpetamist <ravimiga>. Rääkige oma arstiga enne omaalgatuslikku ravi lõpetamist. Need riskid on väga olulised eriti lastel ja patsientidel, keda ravitakse ravimiga nagu ritonaviir.

Muud ravimid ja X

[Lisada tuleb järgmine hoiatus]

Rääkige oma arstiga, kui te võtate ritonaviiri, kuna see võib suurendada deksametasooni kogust veres.

- Lõik 4 Võimalikud kõrvaltoimed

[Järgmised kõrvaltoimed tuleb lisada sagedusega „Teadmata“]

Hormonaalsed häired: liigne karvakasv (eriti naistel), lihasnõrkus ja lihaskadu, punakad armid kehatüve nahal, vererõhu tõus, menstruatsiooni ebaregulaarsus või puudumine, valkude ja kaltsiumi taseme muutunud tase teie organismis, pidurdunud kasv lastel ja teismelistel, tursed ja kehakaalu tõus kehatüvel ja näos (seda nimetatakse Cushingi sündroomiks) (vt lõik 2

„Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

[Täiendused ainult kõigile suukaudsetele ja parenteraalsetele ravimvormidele]

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4
- *[Lisada tuleb järgmine hoiatus]*

Turuletulekujärgselt on vereloome kasvajatega patsientidel pärast deksametasooni kasutamist üksi või koos teiste kemoterapeutikumidega teatatud tuumori lüüsi sündroomist (TLS). TLSi kõrge riskiga patsiente (nt kõrge proliferatsiooni kiirus, suur tuumor ja kõrge tundlikkus tsütotoksiliste ainete suhtes) tuleb hoolikalt jälgida ja vajadusel rakendada ettevaatusabinõusid.

- Lõik 4.8

[Järgmine kõrvaltoime tuleb lisada organsüsteemi „Silma kahjustused“ alla sagedusega „Teadmata“]

Korioreretinopaatia

Pakendi infoleht

- Lõik 2 Mida on vaja teada enne X kasutamist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud:

Rääkige oma arstiga, kui teil on mõni järgmistest nähtudest:

[Lisada tuleb järgmine hoiatus]

[...]

Tuumori lüüsi sündroomi nähud, nt lihaskrambid, lihasnõrkus, segasusseisund, nägemiskadu või -häired ja hingeldus, juhul, kui teil on vereloome kasvaja

[...]

- Lõik 4 Võimalikud kõrvaltoimed

[Järgmised kõrvaltoimed tuleb lisada sagedusega „Teadmata“]

[...]

Nägemishäired, nägemiskaotus

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek 20.10.2016
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	04.12.2016
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	02.02.2017