

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt deksametasonia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Kun lisämunuaisten, hypotalamuksen ja aivolisäkkeen toimintahäiriöitä arvioitiin kumulatiivisessa katsauksessa, todettiin 14 lääketieteellisesti vahvistettua tapausta. Tapauksista kahdeksan ilmoitettiin pediatriisilla potilailla, ja kahdessa tapauksessa toiseksi epäillyksi lääkeaineeksi ilmoitettiin ritonaviiri. Lisäksi kirjallisuudessa ilmoitettiin etenkin lapsilla Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaistoiminnan lamaanumista, kun glukokortikoideja, kuten deksametasonia, käytettiin pitkäaikaishoitona iholle ja silmään. Lapset ovat tällaisten haittatapahtumien tunnettu riskiryhmä, sillä lääkeaine voi imeytyä tavallista nopeammin ja puoliintumisaika olla tavallista pidempi. Lisäksi, koska deksametasoni metaboloituu sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) kautta, ritonaviirin tai muiden CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö voi johtaa systeemisen deksametasonipitoisuuden suurenemiseen, Cushingin oireyhtymään ja lisämunuaistoiminnan lamaanumiseen jopa tilanteissa, joissa systeeminen altistus olisi tavallisesti pieni. Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) katsoi, että nämä tiedot on mainittava deksametasonia sisältävien silmään ja iholle käytettävien lääkevalmisteiden valmistetiedoissa. Lisäksi, kuten PRAC suosittelee syyskuussa kobisistaattia koskevan signaalin osalta, tämä CYP3A4:n estäjä on myös mainittava esimerkkinä silmään käytettävien valmistemuotojen valmistetiedoissa.

Kumulatiivisessa arviossa todettiin seitsemän akuuttia tuumorilyysioireyhtymätapausta. Kaikki tapaukset perustuivat julkaistuihin artikkeleihin ja koskivat potilaita, joilla oli pahanlaatuinen veritauti. Näistä viidessä tapauksessa deksametasoni ilmoitettiin ainoaksi käytössä olleeksi lääkevalmisteeksi. PRAC huomautti, että tuumorilyysioireyhtymä voi esiintyä spontaanisti. Tuumorilyysioireyhtymä päätettiin kuitenkin lisätä deksametasonia sisältävien oraalisesti ja parenteraalisesti käytettävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin. Lisäksi valmistetietoihin tuli mainita riskiryhmät ja suositella näiden potilaiden kohdalla tarkkaa seurantaa ja varotoimia.

Kun glukokortikosteroideihin liittyvää sentraalista seroosia korioretinopatiaa arvioitiin kumulatiivisessa katsauksessa, todettiin 17 ajallisesti sopivaa tapausta, joihin ei liittynyt sekoittavia tekijöitä. Näistä 13 tapauksessa haittavaikutus katosi, kun valmisteiden käyttö lopetettiin. Kolmessa laajassa retrospektiivisessä tutkimuksessa todettiin, että alle 10 % potilaista, joille sentraalinen seroosi korioretinopatia kehittyi, oli käyttänyt glukokortikoideja eksogeenisesti. Kahdessa prospektiivisessä tutkimuksessa osuuksiksi todettiin 29 % ja 52 %. Yhdessä tapaus-verrokkitutkimuksessa havaittiin, että korioretinopatiapotilaat käyttävät verrokkeja useammin kortikosteroideja. Sentraalisen seroosin korioretinopatian riskitekijäksi on mainittu kirjallisuudessa glukokortikoidit, ja solutason mekanismien on arveltu liittyvän asiaan. PRAC katsoi, että kyseinen haittatapahtuma on lisättävä deksametasonia sisältävien oraalisesti ja parenteraalisesti käytettävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin.

Deksametasonia koskevien saatavilla olevien tietojen perusteella PRAC katsoi, että muutokset deksametasonia sisältävien lääkevalmisteiden (lukuun ottamatta keskitetyn menettelyn kautta hyväksytyjä valmisteita) valmistetietoihin ovat aiheellisia.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Deksametasonia (lukuun ottamatta keskitetyn menettelyn kautta hyväksytyjä valmisteita) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että deksametasonia sisältävien lääkevalmisteiden (lukuun ottamatta keskitetyn menettelyn kautta hyväksytyjä valmisteita) hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin deksametasonia sisältäviä lääkevalmisteita (lukuun ottamatta keskitetyn menettelyn kautta hyväksytyjä valmisteita) tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleiviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti yliviivattu)

[Seuraavat muutokset tehdään vain kaikkiin silmään käytettäviin valmistemuotoihin]

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.4

[Tekstiin on lisättävä seuraava varoitus]

Silmään käytettävän intensiivisen tai pitkäaikaisen, jatkuvan deksametasonihoidon jälkeen voi esiintyä systeemiseen imeytymiseen liittyen Cushingin oireyhtymää ja/tai lisämunuaistoiminnan lamaantumista niille alttiilla potilailla, kuten lapsilla ja potilailla, jotka saavat CYP3A4-estäjähoitoa (mukaan lukien ritonaviiria ja kobisistaattia). Tällaisissa tapauksissa hoito on keskeytettävä vähitellen.

- Kohta 4.5

[Oheista varoitusta on muutettava seuraavasti]

Samanaikainen hoito-CYP3A4:n estäjät estäjillä (mukaan lukien kuten ritonaviiri ja kobisistaatti) kobisistaattia sisältävillä valmisteilla); todennäköisesti suurentaa systeemisten haittavaikutusten riskiä. Joitakin Cushingin oireyhtymätapauksia **Voivat pienentää deksametasonin puhdistumaa, mikä johtaa vaikutusten voimistumiseen** ja lisämunuaistoiminnan lamaantumista **lamaantumiseen/Cushingin oireyhtymään** on ilmoitettu. Samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin lisääntynyt systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidivaikutusten varalta.

- Kohta 4.8

[Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä elinjärjestelmäluokkaan Umpieritys (esiintymistiheys tuntematon)]

Cushingin oireyhtymä, lisämunuaistoiminnan lamaantuminen (ks. kohta 4.4)

Pakkausseloste

- Kohta 2 Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät X:ää

Varoitukset ja varotoimet:

[Tekstiin on lisättävä seuraava varoitus]

Keskustele lääkärin kanssa, jos vartalolla ja kasvoilla esiintyy turvotusta ja pyöristymistä, sillä nämä ovat yleensä Cushingin oireyhtymän ensioireita. Lisämunuaistoiminta voi lamaantua, kun pitkäaikais- tai intensiivihoito <valmisteella> lopetetaan. Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin lopetat hoidon. Nämä riskit koskevat etenkin lapsia ja potilaita, joita hoidetaan ritonaviiri- tai kobisistaattilääkkeillä.

Muut lääkevalmisteet ja X

[Tekstiin on lisättävä seuraava varoitus]

Kerro lääkärille, jos käytät ritonaviiria tai kobisistaattia, sillä se voi suurentaa veren deksametasonipitoisuutta.

- Kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset

[Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä haittavaikutuksiin esiintymistiheydellä tuntematon]

Hormonaaliset ongelmat: karvoituksen lisääntyminen (etenkin naisilla), lihasheikkous ja lihasten surkastuminen, violetit raskausarvet vartalolla, verenpaineen kohoaminen, kuukautisten epäsäännöllisyys tai poisjäänti, elimistön proteiini- ja kalsiumpitoisuuksien muutokset, kasvun hidastuminen lapsilla ja nuorilla, sekä vartalon ja kasvojen turvotus ja pyöristyminen (Cushingin oireyhtymä) (ks. kohta 2 "Varoitukset ja varotoimet").

[Seuraavat muutokset tehdään vain kaikkiin iholle käytettäviin valmistemuotoihin]

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.4

[Tekstiin on lisättävä seuraava varoitus]

Iholle käytettävän intensiivisen tai pitkäaikaisen deksametasonihoidon jälkeen voi esiintyä systeemiseen imeytymiseen liittyen Cushingin oireyhtymää ja/tai lisämunuaistoiminnan lamaantumista niille alttiilla potilailla, kuten lapsilla ja potilailla, jotka saavat CYP3A4-estäjähoitoa (mukaan lukien ritonaviiria). Tällaisissa tapauksissa hoito on keskeytettävä vähitellen.

- Kohta 4.5

[Tekstiin on lisättävä seuraava varoitus]

CYP3A4:n estäjät (mukaan lukien ritonaviiri): Voivat pienentää deksametasonin puhdistumaa, mikä johtaa vaikutusten voimistumiseen ja lisämunuaistoiminnan lamaantumiseen/Cushingin oireyhtymään. Samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin lisääntynyt systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidivaikutusten varalta.

- Kohta 4.8

[Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä elinjärjestelmäluokkaan Umpieritys (esiintymistiheys tuntematon)]

Cushingin oireyhtymä, lisämunuaistoiminnan lamaantuminen (ks. kohta 4.4)

Pakkausseloste

- Kohta 2 Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät X:ää

Varoitukset ja varotoimet:

[Tekstiin on lisättävä seuraava varoitus]

Keskustele lääkärin kanssa, jos vartalolla ja kasvoilla esiintyy turvotusta ja pyöristymistä, sillä nämä ovat yleensä Cushingin oireyhtymän ensioireita. Lisämunuaistoiminta voi lamaantua, kun pitkäaikais- tai intensiivihoidon <valmisteella> lopetetaan. Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin lopetat hoidon. Nämä riskit koskevat etenkin lapsia ja potilaita, joita hoidetaan ritonaviirilääkkeellä.

Muut lääkevalmisteet ja X

[Tekstiin on lisättävä seuraava varoitus]

Kerro lääkärille, jos käytät ritonaviiria, sillä se voi suurentaa veren deksametasonipitoisuutta.

- Kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset

[Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä haittavaikutuksiin esiintymistiheydellä tuntematon]

Hormonaaliset ongelmat: karvoituksen lisääntyminen (etenkin naisilla), lihasheikkous ja lihasten surkastuminen, violetit raskausarvet vartalolla, verenpaineen kohoaminen, kuukautisten epäsäännöllisyys tai poisjäänti, elimistön proteiini- ja kalsiumpitoisuuksien muutokset, kasvun hidastuminen lapsilla ja nuorilla, sekä vartalon ja kasvojen turvotus ja pyöristyminen (Cushingin oireyhtymä) (ks. kohta 2 "Varoitukset ja varotoimet").

[Seuraavat muutokset tehdään vain kaikkiin oraalisesti ja parenteraalisesti käytettäviin valmistemuotoihin]

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.4

[Tekstiin on lisättävä seuraava varoitus]

Pahanlaatuista veritautia sairastavilla potilailla on valmisteiden markkinoille tulon jälkeen ilmoitettu tuumorilyysioireyhtymää, kun käytössä on ollut pelkkä deksametasoni tai sen lisäksi jokin muu kemoterapeuttinen aine. Potilaita, joilla tuumorilyysioireyhtymän riski on suuri (esim. potilaat, joilla on suuri proliferaationopeus, suuri kasvaintaakka ja suuri herkkyys sytotoksisille aineille), on seurattava tarkkaan, ja asianmukaiset varotoimet ovat tarpeen.

- Kohta 4.8

[Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä elinjärjestelmäluokkaan Silmät (esiintymistiheys tuntematon)]

Korioretinopatia

Pakkausseloste

- Kohta 2 Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät X:ää

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille, jos sinulla esiintyy jokin seuraavista:

[Tekstiin on lisättävä seuraava varoitus]

[...]

Tuumorilyysioireyhtymän oireet, kuten lihaskrampit, lihasheikkous, sekavuus, näön menetys tai näköhäiriöt ja hengenahdistus, jos sairastat pahanlaatuista veritautia.

[...]

- Kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset

[Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä haittavaikutuksiin esiintymistiheydellä tuntematon]

[...]

Näköhäiriöt, näön menetys

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous 20. lokakuuta 2016
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	4. joulukuuta 2016
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	2. helmikuuta 2017