

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto deksametazono (nevertinant centriniu būdu registruotų vaistinių preparatų) periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados:

Atlikus apibendrintą duomenų apie antinksčių ir pagumburio bei hipofizės liaukų sutrikimus analizę, nustatyta 14 mediciniškai patvirtintų atvejų. Apie aštuonis atvejus pranešta vaikams, dviem atvejais pranešta apie įtarimą, kad sutrikimą galėjo sukelti ir ritonaviras. Be to, mokslinėje literatūroje rasta pranešimų apie Kušingo sindromą ir antinksčių slopinimą po ilgalaikio gydymo ant odos ar akių vartojamais gliukokortikoidais, įskaitant deksametazoną (dažniausiai toks poveikis pasireiškė vaikams). Žinoma, kad tokio pobūdžio sutrikimų rizika vaikams yra didesnė, kadangi vaistinio preparato absorbcija gali būti greitesnė, o pusinės eliminacijos laikas ilgesnis. Be to, deksametazoną metabolizuoja citochromas P450 3A4 (CYP3A4), todėl kartu vartojamas ritonaviras ar kiti CYP3A4 inhibitoriai gali sukelti sisteminio deksametazono kiekio padidėjimą, Kušingo sindromą ir antinksčių sistemos slopinimą net tokiomis situacijomis, kai sisteminė ekspozicija paprastai būna maža. Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) mano, kad ši informacija turi atspindėti ant akių ar odos vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra deksametazono, informaciniuose dokumentuose. Be to, atsižvelgiant į PRAC rugsėjo mėnesio rekomendacijas dėl signalo apie kobicistatą, šį CYP3A4 inhibitorių taip pat reikia paminėti kaip pavyzdį ant akių vartojamų vaistinių preparatų informaciniuose dokumentuose.

Atlikus apibendrintą duomenų apie ūminį navikų lizės sindromą analizę, nustatyti septyni atvejai; visi jie buvo pateikti paskelbtame straipsnyje ir visi pacientai sirgo piktybine kraujo liga, iš jų penkiais atvejais deksametazonas buvo vienintelis vartojamas vaistinis preparatas. PRAC pabrėžė, kad navikų lizės sindromas gali pasireikšti spontaniškai; vis dėlto nuspręsta, kad ši informacija turi būti įtraukta į per burną ar parenteriniu būdu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra deksametazono, informacinius dokumentus, nurodant populiacijas, kurioms yra padidėjusi rizika, bei rekomenduojant atidų tokių pacientų stebėjimą bei atsargumo priemones.

Atlikus apibendrintą duomenų apie centrinę serozinę chorioretinopatiją (CSCR) gliukokortikosteroidų vartojantiems pacientams analizę, nustatyta 17 atvejų, kai patvirtintas atitikimas laiko atžvilgiu ir nebuvo kitų sutrikimą sukelti galėjusių veiksnių, įskaitant 13 atvejų, kai sutrikimas išnyko nutraukus vaistinio preparato vartojimą. Praneštas egzogeninių gliukokortikoidų vartojimo dažnis tarp pacientų, kuriems pasireiškė CSCR, buvo mažiau kaip 10% trijų didelių retrospektyvinių tyrimų metu ir atitinkamai 29% bei 52% dviejų perspektyvinių tyrimų metu. Viename atvejo kontrolės tyrime pastebėta, kad pacientai, kuriems pasireiškė CSCR, kortikosteroidų vartojo dažniau nei kontrolinės grupės pacientai. Mokslinėje literatūroje gliukokortikoidai buvo paminėti kaip CSCR rizikos veiksnys ir buvo pareikšta hipotezė, kad tai gali būti susiję su ląsteliniais mechanizmais. PRAC mano, kad šį nepageidaujamą reiškinį reikia įtraukti į per burną ar parenteriniu būdu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra deksametazono, informacinius dokumentus.

Dėl to, atsižvelgdamas į turimus duomenis apie deksametazoną, PRAC mano, kad reikia keisti vaistinių preparatų (išskyrus registruotus taikant centrinę procedūrą), kurių sudėtyje yra deksametazono, informacinius dokumentus.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [CMD(h)] pritaria PRAC mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl deksametazono (išskyrus registruotą taikant centrinę procedūrą), CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra deksametazono (išskyrus registruotą (-us) taikant centrinę procedūrą), naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra deksametazono (išskyrus registruotą taikant centrinę procedūrą), arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

[keitimai tik visiems oftalmologiniams vaistiniams preparatams]

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

[Turi būti įtrauktas toliau paminėtas įspėjimas]

Polinkį turintiems pacientams, įskaitant vaikus ir pacientus, gydomus CYP3A4 inhibitoriais (įskaitant ritonavirą ir kobicistatą), po intensyvaus arba ilgalaikio testinio gydymo ant akių vartojamu deksametazonu gali pasireikšti su sistetine absorbcija susijęs Kušingo sindromas ir (arba) antinksčių slopinimas. Tokiais atvejais gydymą būtina laipsniškai nutraukti.

- 4.5 skyrius

[Įspėjimas turi būti koreguotas taip, kaip nurodyta toliau]

Kartu taikant gydymą CYP3A4 inhibitoriais (įskaitant **ritonavirą ir** vaistinius preparatus, kuriuose yra kobicistatą), tikėtina, kad padidės sisteminio nepageidaujamo poveikio rizika. Pranešta apie Kušingo sindromą **gali sumažėti deksametazono klirensas ir dėl to sustiprėti poveikis bei pasireikšti** antinksčių slopinimas **Kušingo sindromas** atvejais. Tokio derinio skirti vartoti nerekomenduojama, nebent nauda yra didesnė už padidėjusią sisteminio kortikosteroidų nepageidaujamo poveikio riziką (tokiu atveju pacientą būtina atidžiai stebėti, ar nepasireiškia sisteminis kortikosteroidų poveikis).

- 4.8 skyrius

[Toliau išvardytas nepageidaujamas reakcijas reikia įtraukti prie organų sistemų klasės „Endokrininiai sutrikimai“ (dažnis nežinomas)]

Kušingo sindromas, antinksčių slopinimas (žr. 4.4 skyrių)

Pakuotės lapelis

- 2 skyrius - Kas žinotina prieš vartojant X

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

[Turi būti įtrauktas toliau paminėtas įspėjimas]

Pasakykite gydytojui, jeigu atsiranda patinimas ir kūno svorio padidėjimas liemens ir veido srityje, kadangi parastai tai yra pirmieji sindromo, vadinamo Kušingo sindromu, požymiai. Nutraukus ilgalaikį arba intensyvų gydymą <vaistu>, gali pasireikšti antinksčių liaukų funkcijos slopinimas. Jeigu nuspręsite nutraukti gydymą, prieš tai pasitarkite su gydytoju. Tokia rizika yra ypač svarbi vaikams ir pacientams, kurie yra gydomi vaistais, vadinamais ritonaviru arba kobicistatu.

Kiti vaistai ir X

[Turi būti įtrauktas toliau paminėtas įspėjimas]

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate ritonavirą arba kobicistatą, kadangi tai gali didinti deksametazono kiekį kraujyje.

- 4 skyrius - Galimas šalutinis poveikis

[Turi būti įtrauktos toliau paminėtos nepageidaujamos reakcijos (dažnis nežinomas)]

Hormoniniai sutrikimai: papildomų kūno plaukų augimas (ypač moterims), raumenų silpnumas ir nykimas, violetinės tempimo žymės kūno odoje, padidėjęs kraujospūdis, nereguliarios menstruacijos arba jų išnykimas, baltymo ir kalcio kiekio organizme pokytis, sulėtėjęs vaikų bei paauglių augimas ir kūno svorio padidėjimas bei viso kūno ir veido patinimas (vadinamasis Kušingo sindromas) (žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

[keitimai tik visiems ant odos vartojamiems vaistiniams preparatams]

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

[Turi būti įtrauktas toliau paminėtas išpėjimas]

Polinkį turintiems pacientams, įskaitant vaikus ir pacientus, gydomus CYP3A4 inhibitoriais (įskaitant ritonavirą), po intensyvaus arba ilgalaikio testinio gydymo ant odos vartojamu deksametazonu gali pasireikšti su sisteminė absorbcija susijęs Kušingo sindromas ir (arba) antinksčių slopinimas. Tokiais atvejais gydymą būtina laipsniškai nutraukti.

- 4.5 skyrius

[Išpėjimas turi būti koreguotas taip, kaip nurodyta toliau]

CYP3A4 inhibitoriai (įskaitant ritonavirą): gali sumažėti deksametazono klirensas ir dėl to sustiprėti poveikis bei pasireikšti antinksčių slopinimas/Kušingo sindromas. Tokio derinio skirti vartoti nerekomenduojama, nebent nauda yra didesnė už padidėjusią sisteminio kortikosteroidų nepageidaujamo poveikio riziką (tokiu atveju pacientą būtina atidžiai stebėti, ar nepasireiškia sisteminis kortikosteroidų poveikis).

- 4.8 skyrius

[Toliau išvardytas nepageidaujamas reakcijas reikia įtraukti prie organų sistemų klasės „Endokrininiai sutrikimai“ (dažnis nežinomas)]

Kušingo sindromas, antinksčių slopinimas (žr. 4.4 skyrių)

Pakuotės lapelis

- 2 skyrius - Kas žinotina prieš vartojant X

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

[Turi būti įtrauktas toliau paminėtas išpėjimas]

Pasakykite gydytojui, jeigu atsiranda patinimas ir kūno svorio padidėjimas liemens ir veido srityje, kadangi parastai tai yra pirmieji sindromo, vadinamo Kušingo sindromu, požymiai. Nutraukus ilgalaikį arba intensyvų gydymą <vaistu>, gali pasireikšti antinksčių liaukų funkcijos slopinimas. Jeigu nuspręsite nutraukti gydymą, prieš tai pasitarkite su gydytoju. Tokia rizika yra ypač svarbi vaikams ir pacientams, kurie yra gydomi vaistu, vadinamu ritonaviru.

Kiti vaistai ir X

[Turi būti įtrauktas toliau paminėtas išpėjimas]

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate ritonavirą, kadangi tai gali didinti deksametazono kiekį kraujyje.

- 4 skyrius - Galimas šalutinis poveikis

[Turi būti įtrauktos toliau paminėtos nepageidaujamos reakcijos (dažnis nežinomas)]

Hormoniniai sutrikimai: papildomų kūno plaukų augimas (ypač moterims), raumenų silpnumas ir nykimas, violetinės tempimo žymės kūno odoje, padidėjęs kraujospūdis, nereguliarios menstruacijos arba jų išnykimas, baltymo ir kalcio kiekio organizme pokytis, sulėtėjęs vaikų bei paauglių augimas ir kūno svorio padidėjimas bei viso kūno ir veido patinimas (vadinamasis Kušingo sindromas) (žr. 2 skyrių „Ispėjimai ir atsargumo priemonės“).

[Keitimai tik visiems per burną ir parenteriniu būdu vartojamiems vaistiniams preparatams]

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

[Turi būti įtrauktas toliau paminėtas įspėjimas]

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauta pranešimų apie navikų lizės sindromo (NLS) atvejus pacientams, kurie sirgo piktybine kraujų liga ir vartojo vien deksametazono arba jo kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais. Pacientus, kuriems yra didelė NLS rizika, pvz., kurių navikas greitai auga, yra labai išplitęs arba labai jautrus citotoksiniams vaistiniams preparatams, būtina atidžiai stebėti, be to būtina imtis tinkamų atsargumo priemonių.

- 4.8 skyrius

[Toliau išvardytas nepageidaujamas reakcijas reikia įtraukti prie organų sistemų klasės „Akių sutrikimai“ (dažnis nežinomas)]

Chorioretinopatija

Pakuotės lapelis

- 2 skyrius - Kas žinotina prieš vartojant X

Ispėjimai ir atsargumo priemonės

Pasakykite gydytoju, jeigu Jums yra bet kuri toliau paminėta būklė:

[Turi būti įtrauktas toliau paminėtas įspėjimas]

[...]

Navikų lizės sindromo simptomai, pvz., raumenų mėšlungis, raumenų silpnumas, minčių susipainiojimas, regos netekimas ar sutrikimas arba dusulys (jeigu sergate piktybine kraujų liga).

[...]

- 4 skyrius - Galimas šalutinis poveikis

[Turi būti įtrauktos toliau paminėtos nepageidaujamos reakcijos (dažnis nežinomas)]

[...]

Regos sutrikimai, apakimas

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. spalio 20 d. <i>CMD(h)</i> raštiška procedūra
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016-12-04
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2017-02-02