

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC) novērtējuma ziņojumu par deksametazona periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ) (izņemot centralizēti reģistrētajām zālēm), zinātniskie secinājumi ir šādi:

Apkopojošs pārskats par virsnieru dziedzeru traucējumiem, kā arī hipotalāma un hipofīzes traucējumiem iekļāva 14 medicīniski apstiprinātus gadījumus. Astoņi gadījumi tika ziņoti pediatrijas pacientiem un rītonavīrs, kā vienlaicīgi aizdomās turētās zāles tika ziņots divos gadījumos. Kušinga sindroma un virsnieru nomākuma gadījumi tika ziņoti arī literatūrā un tie bija saistīti ar ilgstošu lietošanu, bērniem daudzos gadījumos lietojot glikokortikoidus saturošas uz ādas un okulāri lietojamas zāles, tostarp deksametazonu. Ir zināms, ka bērni attiecībā uz šādiem gadījumiem ir riska grupā, jo zāļu uzsūkšanās var būt daudz ātrāka un pusperiods var būt ilgstošāks. Turklāt, tā kā deksametazonu metabolizē citohroms P450 3A4 (CYP3A4), vienlaicīga rītonavīra vai citu CYP3A4 inhibitoru lietošana var radīt paaugstinātu deksametazona sistēmisko līmeni, Kušinga sindromu un virsnieru ass supresiju pat situācijās, kad sistēmiskā iedarbība parasti būtu zema. PRAC uzskatīja, ka šī informācija ir jāatspoguļo deksametazonu saturošu uz ādas un okulāri lietoto zāļu informācijā. Turklāt saskaņā ar septembra PRAC ieteikumiem par kobicistata signāliem, šis CYP3A4 inhibitors kā piemērs būtu jāiekļauj okulāri lietojamo zāļu informācijā.

Apkopojošs pārskats par akūtu audzēja sabrukšanas sindromu iekļāva septiņus gadījumus, visi no publicētiem rakstiem un pacientiem ar hematoloģiskām ļaundabīgām slimībām, tostarp piecos gadījumos deksametazons tika ziņots kā vienīgās lietotās zāles. PRAC atzīmēja, ka audzēja sabrukšanas sindroms var rasties spontāni; tomēr tika uzskatīts, ka šī informācija ir jāiekļauj deksametazona saturošu iekšķīgi un parenterāli lietojamo zāļu informācijā, nosakot riska populācijas un šiem pacientiem iesakot stingru uzraudzību un piesardzību.

Apkopojošs pārskats par centrālu serozo horioretinopātiju (CSCR) lietojot glikokortikosteroīdus iekļāva 17 gadījumus ar saderīgu hronoloģiju un bez veicinošiem faktoriem, tostarp 13 gadījumus ar pozitīvu iznākumu. Glikokortikoidu eksogēnās lietošanas biežums pacientiem, kuriem attīstījās CSCR tika ziņots mazāk nekā 10% trīs lielos retrospektīvos pētījumos, un divos prospektīvos pētījumos attiecīgi apmēram 29% un 52%. Vienā gadījumu kontrolētā pētījumā tika novērots, ka CSCR pacientu vidū kortikosteroīdu lietošana ir biežāk sastopama, nekā kontroles. Literatūrā ir ziņots, ka glikokortikoidu lietošana ir CSCR riska faktors un šūnu mehānisms ir hipotētisks. PRAC uzskatīja, ka šī blakusparādība ir jāiekļauj deksametazona saturošu iekšķīgi un parenterāli lietojamo zāļu informācijā.

Tāpēc, ņemot vērā pieejamos datus par deksametazonu, PRAC uzskatīja, ka izmaiņas zāļu informācijā, kas satur deksametazonu, (izņemot centralizēti reģistrētajām zālēm) ir pamatotas.

CMDh piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par deksametazonu (izņemot centralizēti reģistrētajām zālēm), CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur deksametazonu (izņemot centralizēti reģistrētajām zālēm), ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur deksametazonu (izņemot centralizēti reģistrētajām zālēm), vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka attiecīgi mainīt šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

<Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**)>

[Grozījumi tikai visām okulāri lietojamām zāļu formām]

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

[Brīdinājums jāpievieno šādi]

Kušinga sindroms un/vai virsnieru nomākums, kas saistīts ar oftalmoloģiski lietota deksametazona sistēmisku uzsūkšanos, var rasties pēc intensīvas vai ilgstošas nepārtrauktas terapijas predisponētiem pacientiem, tostarp bērniem un pacientiem, kuri ārstēti ar CYP3A4 inhibitoriem (ieskaitot ritonavīru un kobicistatu). Šajos gadījumos ārstēšana ir pakāpeniski jāpārtrauc.

- 4.5. apakšpunkts

[Brīdinājums jāmaina sekojoši]

~~Vienlaikus ārstēšana ar CYP3A4 inhibitoriem (tostarp **ritonavīrs un** kobicistats saturošās zāles): domājams palielina sistēmisko nevēlamo blakusparādību risku. **var samazināt deksametazona klīrensu, kas palielina iedarbību** un virsnieru nomākumu/**Kušinga sindromu** Ir ziņots par Kušinga sindroma gadījumiem.~~ No šīs kombinācijas jāizvairās, ja vien ieguvums neatsver kortikosteroīdu radītu sistēmisku blakusparādību paaugstinātu risku, un tādā gadījumā pacienti jānovēro attiecībā uz kortikosteroīdu sistēmisko iedarbību.

- 4.8. apakšpunkts

[Šādas blakusparādības jāpievieno atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai – Endokrīnās sistēmas traucējumi, ar biežumu – nav zināmi]

Kušinga sindroms, virsnieru nomākums (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts Kas Jums jāzina pirms X lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā:

[Brīdinājums jāpievieno sekojoši]

Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums rodas pietūkums un ķermeņa masas pieaugums ap vidukli un sejā, jo tās parasti ir pirmās izpausmes sindromam, ko sauc par Kušinga sindromu. Virsnieru dziedzeru funkcijas nomākums var attīstīties pēc ilgstošas vai intensīvas ārstēšanas ar <zāļu nosaukums> pārtraukšanas. Pirms paši pārtraucat ārstēšanu, konsultējieties ar savu ārstu. Šie riski ir īpaši svarīgi bērniem un pacientiem, kuri tiek ārstēti ar zālēm, ko sauc par ritonavīru vai kobicistatu.

Citas zāles un X

[Brīdinājums jāpievieno sekojoši]

Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat ritonavīru vai kobicistatu, jo tas var palielināt deksametazona daudzumu asinīs.

- 4. punkts Iespējamās blakusparādības

[Šādas blakusparādības jāpievieno ar biežumu – nav zināmi]

Hormonāli traucējumi: ķermeņa apmatojuma pārmērīga augšana (īpaši sievietēm), muskuļu vājums un atrofija, purpursarkanas strijas uz ķermeņa ādas, paaugstināts asinsspiediens, neregulāras vai iztrūkstošas mēnešreizes, olbaltumvielu un kalcija līmeņa izmaiņas, palēnināta augšana bērniem un pusaudžiem, pietūkums un ķermeņa masas pieaugums ap vidukli un sejā (tā sauktais "Kušinga sindroms") (skatīt 2. punktu, "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

[Grozījumi tikai visām uz ādas lietojamām zāļu formām]

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

[Brīdinājums jāpievieno sekojoši]

Kušinga sindroms un/vai virsnieru nomākums, kas saistīts ar uz ādas lietota deksametazona sistēmisku uzsūkšanos, var rasties pēc intensīvas vai ilgstošas nepārtrauktas terapijas predisponētiem pacientiem, tostarp bērniem un pacientiem, kuri ārstēti ar CYP3A4 inhibitoriem (ieskaitot ritonavīru). Šajos gadījumos ārstēšana ir pakāpeniski jāpārtrauc.

- 4.5. apakšpunkts

[Brīdinājums jāpievieno sekojoši]

CYP3A4 inhibitori (tostarp ritonavīrs): var samazināt deksametazona klīrensu, kas palielina iedarbību un virsnieru nomākumu/Kušinga sindromu. No šīs kombinācijas jāizvairās, ja vien ieguvums neatsver kortikosteroīdu radītu sistēmisku blakusparādību paaugstinātu risku, un tādā gadījumā pacienti jānovēro attiecībā uz kortikosteroīdu sistēmisko iedarbību.

- 4.8. apakšpunkts

[Šādas blakusparādības jāpievieno atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai – Endokrīnās sistēmas traucējumi, ar biežumu – nav zināmi]

Kušinga sindroms, virsnieru nomākums (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Lietošanas instrukcija

- 2.punkts Kas Jums jāzina pirms X lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā:

[Brīdinājums jāpievieno sekojoši]

Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums rodas pietūkums un ķermeņa masas pieaugums ap vidukli un sejā, jo tās parasti ir pirmās izpausmes sindromam, ko sauc par Kušinga sindromu. Virsnieru dziedzeru funkcijas nomākums var attīstīties pēc ilgstošas vai intensīvas ārstēšanas ar <zāļu nosaukums> pārtraukšanas. Pirms paši pārtraucat ārstēšanu, konsultējieties ar savu ārstu. Šie riski ir īpaši svarīgi bērniem un pacientiem, kuri tiek ārstēti ar zālēm, ko sauc par ritonavīru.

Citas zāles un X

[Brīdinājums jāpievieno sekojoši]

Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat ritonavīru, jo tas var palielināt deksametazona daudzumu asinīs.

- 4. punkts Iespējamās blakusparādības

[Šādas blakusparādības jāpievieno ar biežumu – nav zināmi]

Hormonāli traucējumi: ķermeņa apmatojuma pārmērīga augšana (īpaši sievietēm), muskuļu vājums un atrofija, purpursarkanas strijas uz ķermeņa ādas, paaugstināts asinsspiediens, neregulāras vai iztrūkstošas mēnešreizes, olbaltumvielu un kalcija līmeņa izmaiņas, palēnināta augšana bērniem un pusaudžiem, pietūkums un ķermeņa masas pieaugums ap vidukli un sejā (tā sauktais "Kušinga sindroms") (skatīt 2. punktu, "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

[Grozījumi tikai visām iekšķīgi un parenterāli lietojamām zāļu formām]

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

[Brīdinājums jāpievieno sekojoši]

Pēcreģistrācijas periodā pacientiem ar hematoloģiskām laundabīgām slimībām pēc tikai deksametazona lietošanas vai kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem tika ziņots par audzēja sabrukšanas sindromu (TLS). Pacienti ar augstu TLS risku, piemēram, pacienti ar augstu proliferatīvo rādītāju, augstu audzēja slodzi un paaugstinātu jutību pret citotoksiskajiem līdzekļiem, rūpīgi jānovēro un jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi.

- 4.8. apakšpunkts

[Šādas blakusparādības jāpievieno atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai – Acu bojājumi, ar biežumu – nav zināmi]

Horioretinopātija

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts Kas Jums jāzina pirms X lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jums jāpastāsta savam ārstam, ja Jums ir kaut kas no sekojošā:

[Brīdinājums jāpievieno sekojoši]

[...]

Audzēja sabrukšanas sindroma simptomi, piemēram, muskuļu krampji, muskuļu vājums, apjukums, redzes zudumu vai traucējumi un elpas trūkums, gadījumā, ja Jums ir hematoloģisks laundabīgs audzējs.

[...]

- 4. punkts Iespējamās blakusparādības

[Šādas blakusparādības jāpievieno ar biežumu – nav zināmi]

[...]

Redzes traucējumi, redzes zudums

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2016. gada 20. oktobris <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	04/12/2016
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	02/02/2017