

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for dexamethason (med undtagelse af centralt godkendte lægemidler) blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

I en samlet gennemgang af binyreforstyrrelser og hypothalamus- og hypofyseforstyrrelser blev der fundet 14 medicinsk bekræftede tilfælde. Otte af tilfældene blev indberettet hos pædiatriske patienter, og ritonavir blev indberettet som samtidigt mistænkt lægemiddel i to tilfælde. I litteraturen er der også rapporteret om Cushings syndrom og adrenal suppression ved langvarig brug, i mange tilfælde hos børn, af kutane eller okulære glukokortikoidpræparater, herunder dexamethason. Det er velkendt, at der er en risiko for denne type hændelser hos børn, fordi lægemiddelabsorptionen kan være hurtigere og halveringstiden forlænget. Da dexamethason metaboliseres via cytochrom P450 3A4 (CYP3A4), kan samtidig administration af ritonavir eller andre CYP3A4-hæmmere desuden resultere i øgede systemiske niveauer af dexamethason, Cushings syndrom og suppression af binyrebarkaksen, selv i situationer, hvor den systemiske eksponering normalt ville være lav. PRAC vurderede, at denne information bør afspejles i produktinformationen for okulære og kutane formuleringer af dexamethasonholdige præparater. I tråd med PRAC's anbefaling fra september vedrørende cobicistat bør denne CYP3A4-hæmmer også inkluderes som et eksempel i produktinformationen for okulære formuleringer.

I en samlet gennemgang af akut tumorlysesyndrom blev der fundet syv tilfælde. Samtlige af disse tilfælde blev fundet i en publiceret artikel og optrådte hos patienter med hæmatologiske maligniteter. I fem af tilfældene blev dexamethason indberettet som det eneste indgivne lægemiddel. PRAC noterede, at tumorlysesyndrom kan indtræde spontant; det blev imidlertid vurderet, at denne information bør inkluderes i produktinformationen for orale og parenterale formuleringer af dexamethasonholdige præparater, herunder klarlægning af risikopopulationer samt anbefalinger om tæt monitorering og forsigtighedsregler hos sådanne patienter.

I en samlet gennemgang af central serøs chorioretinopati (CSCR) med glukokortikosteroider blev der fundet 17 tilfælde med en kompatibel kronologi og uden konfunderende faktorer, herunder 13 tilfælde hvor hændelsen forsvandt efter seponering af lægemidlet. Hos de patienter, der udviklede CSCR, blev der rapporteret om eksogen administration af glukokortikoid i under 10 % af tilfældene i tre store retrospektive studier og i omtrent henholdsvis 29 % og 52 % af tilfældene i to prospektive studier. I et studie med kontrolpersoner blev det observeret, at brugen af kortikosteroider var mere udbredt hos CSCR-patienterne end hos kontrolpersonerne. I litteraturen er glukokortikoider beskrevet som en risikofaktor for CSCR, og der er fremsat hypoteser om cellulære mekanismer. PRAC vurderede, at denne bivirkning bør inkluderes i produktinformationen for orale og parenterale formuleringer af dexamethasonholdige præparater.

I betragtning af de tilgængelige data vedrørende dexamethason vurderede PRAC derfor, at ændringerne i produktinformationen for lægemidler indeholdende dexamethason (med undtagelse af centralt godkendte lægemidler) var nødvendige.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for dexamethason (med undtagelse af centralt godkendte lægemidler) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder dexamethason (med undtagelse af centralt godkendte lægemidler), forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende dexamethason (med undtagelse af centralt

godkendte lægemidler) allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelseerne for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

<Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)>

[Ændringer, der alene gælder for alle okulære formuleringer]

Produktresumé

- Pkt. 4.4

[Der bør tilføjes en advarsel, som følger]

Cushings syndrom og/eller adrenal suppression forbundet med systemisk absorption af oftalmisk dexamethason kan forekomme efter intensiv eller langvarig kontinuerlig behandling hos prædisponerede patienter, herunder børn og patienter, som behandles med CYP3A4-hæmmere (inklusive ritonavir og cobicistat). I disse tilfælde bør behandlingen seponeres gradvist.

- Pkt. 4.5

[Advarsel bør ændres, som følger]

Samtidig behandling med CYP3A4-hæmmere (inklusive **ritonavir og cobicistat** holdige præparater); forventes at øge risikoen for systemiske bivirkninger. Tilfælde af Cushings syndrom **kan nedsætte clearance af dexamethason og dermed resultere i øgede virkninger** og adrenal suppression/**Cushings syndrom** er blevet rapporteret. Kombinationen bør undgås, medmindre fordelene opvejer den øgede risiko for systemiske bivirkninger af kortikosteroider. I så tilfælde bør patienterne monitoreres for systemiske bivirkninger af kortikosteroider.

- Pkt. 4.8

[Følgende bivirkninger bør tilføjes under systemorganklassen 'Det endokrine system' med hyppigheden 'Ikke kendt']

Cushings syndrom, adrenal suppression (se pkt. 4.4)

Indlægsseddel

- Afsnit 2 Det skal du vide, før du begynder at tage X

Advarsler og forsigtighedsregler:

[Der bør tilføjes en advarsel, som følger]

Tal med lægen, hvis du oplever hævelse og vægtøgning omkring livet og i ansigtet, eftersom dette normalt er de første tegn på et syndrom, der kaldes Cushings syndrom. Binyrefunktionen kan undertrykkes, når man holder op med at bruge <produkt> efter langvarig eller intensiv brug. Tal med lægen, før du selv stopper behandlingen. Disse risici er særligt vigtige hos børn og hos patienter, som behandles med et lægemiddel ved navn ritonavir eller cobicistat.

Brug af anden medicin sammen med X

[Der bør tilføjes en advarsel, som følger]

Fortæl det til lægen, hvis du bruger ritonavir eller cobicistat, da dette kan øge mængden af dexamethason i blodet.

- Afsnit 4 Bivirkninger

[Følgende bivirkninger bør tilføjes med hyppigheden 'Ikke kendt']

Hormonproblemer: vækst af ekstra kropsbehåring (især hos kvinder), muskelsvaghed og hentæring af muskler, lilla strækmærker i huden, forhøjet blodtryk, uregelmæssige eller manglende menstruationer, ændringer i niveauet af protein og calcium i kroppen, væksthæmning hos børn og unge og hævelse og vægtøgning af kroppen og ansigtet (kaldet 'Cushings syndrom') (se afsnit 2 "Advarsler og forsigtighedsregler").

[Ændringer, der alene gælder for alle kutane formuleringer]

Produktresumé

- Pkt. 4.4

[Der bør tilføjes en advarsel, som følger]

Cushings syndrom og/eller adrenal suppression forbundet med systemisk absorption af kutan dexamethason kan forekomme efter intensiv eller langvarig kontinuerlig behandling hos prædisponerede patienter, herunder børn og patienter, som behandles med CYP3A4-hæmmere (inklusive ritonavir). I disse tilfælde bør behandlingen seponeres gradvist.

- Pkt. 4.5

[Der bør tilføjes en advarsel, som følger]

CYP3A4-hæmmere (inklusive ritonavir): kan reducere clearance af dexamethason og dermed resultere i øgede virkninger og adrenal suppression/Cushings syndrom. Kombinationen bør undgås, medmindre fordelene opvejer den øgede risiko for bivirkninger af systemiske kortikosteroider. I så tilfælde bør patienterne monitoreres for bivirkninger af systemiske kortikosteroider.

- Pkt. 4.8

[Følgende bivirkninger bør tilføjes under systemorganklassen 'Det endokrine system' med hyppigheden 'Ikke kendt']

Cushings syndrom, adrenal suppression (se pkt. 4.4)

Indlægsseddel

- Afsnit 2 Det skal du vide, før du begynder at tage X

Advarsler og forsigtighedsregler:

[Der bør tilføjes en advarsel, som følger]

Tal med lægen, hvis du oplever hævelse og vægtøgning omkring livet og i ansigtet, eftersom dette normalt er de første tegn på et syndrom, der kaldes Cushings syndrom. Binyrefunktionen kan undertrykkes, når man holder op med at bruge <produkt> efter langvarig eller intensiv brug. Tal med lægen, før du selv stopper behandlingen. Disse risici er særligt vigtige hos børn og hos patienter, som behandles med et lægemiddel ved navn ritonavir.

Brug af anden medicin sammen med X

[Der bør tilføjes en advarsel, som følger]

Fortæl det til lægen, hvis du bruger ritonavir, da dette kan øge mængden af dexamethason i blodet.

- Afsnit 4 Bivirkninger

[Følgende bivirkninger bør tilføjes med hyppigheden 'Ikke kendt']

Hormonproblemer: vækst af ekstra kropsbehåring (især hos kvinder), muskelsvaghed og hentæring af muskler, lilla strækmærker i huden, forhøjet blodtryk, uregelmæssige eller manglende menstruationer, ændringer i niveauet af protein og calcium i kroppen, væksthæmning hos børn og unge og hævelse og vægtøgning af kroppen og ansigtet (kaldet 'Cushings syndrom') (se afsnit 2 "Advarsler og forsigtighedsregler").

[Ændringer, der alene gælder for alle orale og parenterale formuleringer]

Produktresumé

- Pkt. 4.4

[Der bør tilføjes en advarsel, som følger]

Efter markedsføringen er der rapporteret om tumorlysesyndrom (TLS) hos patienter med hæmatologiske maligniteter efter brug af dexamethason alene eller i kombination med andre kemoterapeutiske midler. Patienter med høj risiko for TLS, såsom patienter med høj proliferationsrate, høj tumorbyrde og høj følsomhed over for cytotoxiske midler, bør monitoreres tæt, og der bør tages passende forholdsregler.

- Pkt. 4.8

[Følgende bivirkninger bør tilføjes under systemorganklassen 'Øjne' med hyppigheden 'Ikke kendt']

Chorioretinopati

Indlægsseddel

- Afsnit 2 Det skal du vide, før du begynder at tage X

Advarsler og forsigtighedsregler

Du bør fortælle det til lægen, hvis du oplever noget af følgende:

[Der bør tilføjes en advarsel, som følger]

[...]

Symptomer på tumorlysesyndrom, såsom muskelkramper, muskelsvaghed, forvirring, synstab eller synsforstyrrelser og stakåndethed, såfremt du lider af en ondartet blodsygdom.

[...]

- Afsnit 4 Bivirkninger

[Følgende bivirkninger bør tilføjes med hyppigheden 'Ikke kendt']

[...]

Synsforstyrrelser, synstab

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	20. oktober 2016 CMDh's skriftlige procedure
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	4. december 2016
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	2. februar 2017