

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Dexamethason (mit Ausnahme von zentralzugelassenen Produkten) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Eine kumulative retrospektive Auswertung von Nebennierenerkrankungen sowie von Hypothalamus- und Hypophysenstörungen ergab 14 medizinisch bestätigte Fälle. Acht der Fälle wurden bei pädiatrischen Patienten berichtet. In zwei Fällen wurde Ritonavir als weiteres verdächtiges Medikament gemeldet. In der Literatur wird außerdem über Cushing-Syndrom und Nebennierensuppression nach längerer Anwendung von Haut- und Augenpräparaten mit Glucocorticoiden einschließlich Dexamethason berichtet. In vielen Fällen waren Kindern betroffen. Kinder sind bekanntermaßen besonders gefährdet, da die Arzneimittelabsorption schneller erfolgt und die Halbwertszeit verlängert sein kann. Da Dexamethason von Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert wird, kann die gleichzeitige Verabreichung von Ritonavir oder anderen CYP3A4-Inhibitoren zu erhöhten systemischen Dexamethasonspiegeln, zu Cushing-Syndrom und Nebennierenachsen-Suppressionen führen. Das ist selbst der Fall wenn die systemische Exposition normalerweise gering wäre. Der PRAC befand, dass diese Informationen in den Produktinformationen zu Augen- und Hautpräparaten mit Dexamethason enthalten sein sollten. Ferner sollte im Einklang mit der PRAC-Empfehlung vom September bezüglich eines Signals zu Cobicistat dieser CYP3A4-Inhibitor als Beispiel in die Produktinformationen zu Präparaten für die Anwendung am Auge aufgenommen werden.

Eine kumulative retrospektive Auswertung des akuten Tumorlysesyndroms ergab sieben Fälle. Alle wurden in der Literatur veröffentlicht und waren bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen aufgetreten, darunter fünf Fälle, in denen Dexamethason als das einzige verabreichte Arzneimittel berichtet wurde. Das PRAC stellte fest, dass das Tumorlysesyndrom spontan auftreten kann. Jedoch wurde die Auffassung vertreten, dass diese Informationen in den Produktinformationen von oralen und parenteralen Formulierungen von Dexamethason-haltigen Produkten aufgenommen werden sollten. Dabei sollen die gefährdete Patientengruppe beschrieben und eine engmaschige Überwachung sowie Vorsichtsmaßnahmen für diese Patienten empfohlen werden.

Eine kumulative retrospektive Auswertung der zentralserösen Chorioretinopathie (central serous chorioretinopathy, CSCR) ergab 17 Fälle mit einem passenden zeitlichen Zusammenhang und ohne Störvariable, darunter 13 Fälle mit einer positiven Dechallenge. Die Prävalenz der exogenen Anwendung von Glucocorticoiden bei Patienten, die CSCR entwickelten, lag in drei großen retrospektiven Studien unter 10 %. In zwei prospektiven Studien lag die Prävalenz bei etwa 29 % bzw. 52 %. In einer Fallkontrollstudie wurde beobachtet, dass CSCR-Patienten eine höhere Prävalenz für die Anwendung von Corticosteroiden hatten als die Kontrollgruppe. Glucocorticoide werden in der Literatur als Risikofaktor für CSCR beschrieben. Als Ursache werden zelluläre Mechanismen vermutet. Der PRAC vertrat die Auffassung, dass dieses unerwünschte Ereignis in die Produktinformationen zu oralen und parenteralen Formulierungen von Dexamethason-haltigen Produkten aufgenommen werden sollte.

Angesichts der verfügbaren Daten zu Dexamethason ist der PRAC der Auffassung, dass die Änderungen der Produktinformationen von Arzneimitteln mit Dexamethason (ausgenommen zentral zugelassene Produkte) berechtigt sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Empfehlung der Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Dexamethason (ausgenommen zentral zugelassene Produkte) ist die CMDh der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des/der

Arzneimittel(s), die Dexamethason enthalten (ausgenommen zentral zugelassene Produkte), vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen in den Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Dexamethason enthalten (ausgenommen zentral zugelassene Produkte), derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformationen aufzunehmende Änderungen (neuer Text unterstrichen und fett, gelöschter Text ~~durchgestrichen~~)>

[Änderungen nur für alle Augenpräparate]

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

[Eine Warnung wie folgt einfügen]

Cushing-Syndrom und/oder eine Nebennierensuppression können in Verbindung mit der systemischen Absorption von ophthalmischem Dexamethason nach einer intensiven oder langfristigen Behandlung von prädisponierten Patienten, einschließlich Kindern und Patienten, die mit CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich Ritonavir und Cobicistat) behandelt wurden, auftreten. In diesen Fällen sollte die Behandlung schrittweise beendet werden.

- Abschnitt 4.5

[Eine Warnung wie folgt einfügen]

Die gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich **Ritonavir- und Cobicistat-haltiger Produkte**) erhöht wahrscheinlich das Risiko systemischer Nebenwirkungen. Fälle von Cushing-Syndrom **können die Dexamethason-Clearance verringern, was zu verstärkter Wirkung** und Nebennierensuppression/**Cushing-Syndrom** führen kann. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko von systemischen Corticosteroid-Nebenwirkungen. In diesem Fall sollten die Patienten auf systemische Corticosteroid-Wirkungen überwacht werden.

- Abschnitt 4.8

[Folgende Nebenwirkungen ohne Angabe der Häufigkeit unter SOC endokrine -Erkrankungen einfügen]

Cushing-Syndrom, Nebennierensuppression (siehe Abschnitt 4.4)

Gebrauchsinformation

- Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der Anwendung von X beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:

[Eine Warnung wie folgt einfügen]

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Schwellungen und Gewichtszunahme am Rumpf und im Gesicht auftreten, da dies üblicherweise die ersten Anzeichen des sogenannten Cushing-Syndroms sind. Nach dem Abbruch einer lange andauernden oder hochdosierten Behandlung mit <Produkt> kann eine Unterdrückung der Nebennierenfunktion entstehen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Behandlung selbstständig abbrechen. Diese Risiken sind besonders bei Kindern und Patienten zu beachten, die mit einem Medikament, das Ritonavir oder Cobicistat enthält, behandelt wurden.

Andere Arzneimittel und X

[Eine Warnung wie folgt einfügen]

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Ritonavir oder Cobicistat anwenden, da diese die Menge an Dexamethason in Ihrem Blut erhöhen können.

- Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich?

[Folgende Nebenwirkungen ohne Angabe der Häufigkeit einfügen]

Hormonprobleme: Wachstum zusätzlicher Körperbehaarung (besonders bei Frauen), Muskelschwäche und -schwund, rötlich-bläuliche Dehnungsstreifen der Haut, erhöhter Blutdruck, unregelmäßige oder ausbleibende Perioden, Veränderungen der Eiweiß- und Kalziumspiegel im Körper, Wachstumsstörungen bei Kindern und Jugendlichen sowie Schwellungen und Gewichtszunahme des Körpers und Gesichts (sogenanntes „Cushing-Syndrom“) (siehe Abschnitt 2, „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

[Änderungen nur für alle Hautpräparate]

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

[Eine Warnung wie folgt einfügen]

Cushing-Syndrom und/oder eine Nebennierensuppression können in Verbindung mit der systemischen Absorption von kutan appliziertem Dexamethason nach einer intensiven oder langfristigen Behandlung von prädisponierten Patienten, einschließlich Kindern und Patienten, die mit CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich Ritonavir) behandelt wurden, auftreten. In diesen Fällen sollte die Behandlung schrittweise beendet werden.

- Abschnitt 4.5

[Eine Warnung wie folgt einfügen]

CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich Ritonavir) können die Dexamethason-Clearance verringern, was zu einer erhöhten Wirkung sowie zu Nebennierensuppression/Cushing-Syndrom führen kann. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko von systemischen Corticosteroid-Nebenwirkungen. In diesem Fall sollten die Patienten auf systemische Corticosteroid-Wirkungen überwacht werden.

- Abschnitt 4.8

[Folgende Nebenwirkungen ohne Angabe der Häufigkeit unter SOC endokrine Erkrankungen einfügen]

Cushing-Syndrom, Nebennierensuppression (siehe Abschnitt 4.4)

Gebrauchsinformation

- Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der Anwendung von X beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:

[Eine Warnung wie folgt einfügen]

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Schwellungen und Gewichtszunahme am Rumpf und im Gesicht auftreten, da dies üblicherweise die ersten Anzeichen des sogenannten Cushing-Syndroms sind. Nach dem Abbruch einer langfristigen oder intensiven Behandlung mit <Produkt> kann eine Unterdrückung der Nebennierenfunktion entstehen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Behandlung selbstständig abbrechen. Diese Risiken sind besonders bei Kindern und Patienten zu beachten, die mit einem Medikament, das Ritonavir enthält, behandelt wurden.

Andere Arzneimittel und X

[Eine Warnung wie folgt einfügen]

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Ritonavir anwenden, da dieses die Menge an Dexamethason in Ihrem Blut erhöhen kann.

- Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich?

[Folgende Nebenwirkungen ohne Angabe der Häufigkeit einfügen]

Hormonprobleme: Wachstum zusätzlicher Körperbehaarung (besonders bei Frauen), Muskelschwäche und -schwund, rötlich-bläuliche Dehnungsstreifen der Haut, erhöhter Blutdruck, unregelmäßige oder ausbleibende Periodenblutung, Veränderungen der Eiweiß- und Kalziumspiegel im Körper, Wachstumshemmung bei Kindern und Jugendlichen sowie Schwellungen und Gewichtszunahme des Körpers und Gesichts (sogenanntes „Cushing-Syndrom“) (siehe Abschnitt 2, „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

[Änderungen nur für alle oralen und parenteralen Formulierungen]

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

[Eine Warnung wie folgt einfügen]

Nach der Marktzulassung wurde bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen nach der Anwendung von Dexamethason allein oder in Kombination mit anderen chemotherapeutischen Mitteln das Tumorlyse-Syndrom (TLS) beobachtet. Patienten mit hohem TLS-Risiko, wie etwa Patienten mit einer hohen Proliferationsrate, hoher Tumorlast und hoher Empfindlichkeit gegenüber Zytostatika, sollten engmaschig überwacht und mit entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen behandelt werden.

- Abschnitt 4.8

[Folgende Nebenwirkungen ohne Angabe der Häufigkeit unter SOC-Augenerkrankungen einfügen]

Chorioretinopathie

Gebrauchsinformation

- Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der Anwendung von X beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Benachrichtigen Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Symptome feststellen:

[Eine Warnung wie folgt einfügen]

[...]

Symptome des Tumorlyse-Syndroms wie Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Verwirrtheit, Verlust oder Störungen des Sehvermögens und Atemnot, falls Sie an einer bösartigen Erkrankung des blutbildenden Systems leiden.

[...]

- Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich?

[Folgende Nebenwirkungen ohne Angabe der Häufigkeit einfügen]

[...]

Störungen oder Verlust des Sehvermögens

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Position

Zeitplan für die Umsetzung dieser Position

Übernahme der CMDh-Position:	20. Oktober 2016 Schriftliches Verfahren der CMDh
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Position an die zuständigen nationalen Behörden:	4. Dezember 2016
Umsetzung der Position durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	2. Februar 2017