

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir dexamethasone eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Í yfirliti uppsafnaðra gagna um raskanir á nýrnahettum og undirstúku og heiladingli komu fram 14 lækisfræðilega staðfest tilvik. Greint var frá átta þessara tilvika hjá börnum og í tveimur tilvikum var ritonavír skráð sem lyf sem einnig lá undir grun. Einnig var greint frá Cushings heilkenni og nýrnahettubælingu í birtum gögnum um langvarandi notkun, hjá börnum í mörgum tilvikum, á lyfjaformum fyrir húð og augu sem innihalda barkstera þ.m.t. dexametasón. Þekkt er að börn eru í hættu á þessari tegund aukaverkana því að frásög lyfja getur verið hraðara og helmingunartími lengdur. Að auki, vegna þess að dexametasón er umbrotið af cytókrom P450 3A4 (CYP3A4), getur samhliðanotkun ritonavírs eða annarra CYP3A4 hemla leitt til hækkaðra altækra gilda dexametasóns, Cushings heilkennis og bælingar á nýrnahettubarkaröxli jafnvel við aðstæður þar sem altæk útsetning væri undir eðlilegum kringumstæðum lág. PRAC lítur svo á að þessar upplýsingar skuli endurspeglast í lyfjaupplýsingum fyrir lyfjaform fyrir augu og húð sem innihalda dexametasón. Einnig, í samræmi við tilmæli PRAC í september vegna ræsimerkis fyrir cobicistat, skal þessi CYP3A4 hemill einnig verið með sem dæmi í lyfjaupplýsingum fyrir lyfjaform fyrir augu.

Í yfirliti uppsafnaðra gagna um brátt æxlislýsuheilkenni komu fram sjö tilvik, öll úr birtum greinum og hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóma í blóði, þ.m.t. fimm tilvik þar sem dexametasón var eina lyfið sem greint var frá að hefði verið gefið. PRAC vekur athygli á að æxlislýsuheilkenni getur komið af sjálfu sér, samt sem áður var talið að þessar upplýsingar ættu að vera með í lyfjaupplýsingum fyrir lyfjaform til inntöku og inndælingar sem innihalda dexametasón og þýði sem er í hættu skilgreint og mælt með nákvæmu eftirliti og varúð hjá þeim sjúklingum.

Í yfirliti uppsafnaðra gagna um miðlægan vessandi sjónukvilla (central serous chorioretinopathy, CSCR) með barksterum komu fram 17 tilvik með sambærilega tímaröð og enga gruggandi þætti, þ.m.t. 13 tilvik þar sem sjúkdómur gekk til baka eftir stöðvun meðferðar. Greint hefur verið frá algengi utanaðkomandi lyfjagjafar barkstera hjá sjúklingum sem fá vessandi sjónukvilla sem lægra en 10% í þremur stórum afturskyggnum rannsóknum og í tveimur framskyggnum rannsóknum sem 29% og 52% hvorri fyrir sig. Í einni tilfellaviðmiðaðri rannsókn sást að algengi barksteranotkunar hjá sjúklingum með miðlægan vessandi sjónukvilla var herra en hjá viðmiðunarhóp. Í skráðum heimildum hefur verið greint frá því að barksterar séu áhættuþáttur fyrir miðlægan vessandi sjónukvilla og tilgátur hafa verið um frumubundna verkunarhætti. PRAC lítur svo á að þessa aukaverkun skuli telja með í lyfjaupplýsingum fyrir lyfjaform til inntöku og inndælingar sem innihalda dexametasón.

Þess vegna, að teknu tilliti til fyrirliggjandi gagna varðandi dexametasón, leit PRAC svo á að breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda dexametasón (að undanskildum miðlægt skráðum lyfjum) séu réttmætar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir dexametasón (að undanskildum miðlægt skráðum lyfjum) telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda dexametasón (að undanskildum miðlægt skráðum lyfjum) sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda dexametasón (að undanskildum miðlægt skráðum lyfjum) og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)>

[Breytingar eingöngu fyrir öll lyfjaform fyrir augu]

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

[Varnaðarorðum skal bæta við á eftirfarandi hátt]

Cushings heilkenni og/eða nýrnahettubæling í tengslum við altækt frásog dexametasóns í augu getur komið fram eftir mikla eða langvarandi samfellda meðferð hjá sjúklingum í aukinni áhættu, þ.m.t. börnum og sjúklingum sem fá meðferð með CYP3A4 hemlum (þ.á m. ritonavír og cobicistat). Í þessum tilvikum skal hætta meðferð smám saman.

- Kafli 4.5

[Varnaðarorðum skal bæta við á eftirfarandi hátt]

Búast má við að samhliða meðferð með CYP3A4 hemlarum (þ.á m. lyfjum sem innihalda ritonavír og cobicistat) geti aukið hættuna á altækum aukaverkunum. Greint hefur verið frá tilvikum Cushings heilkennis- geta minnkað úthreinsun dexametasóns sem leiðir til aukinna áhrifa og nýrnahettubælingar/Cushings heilkennis. Forðast skal samhliðanotkun nema ávinningurinn sé meiri en aukin áhætta á altækum aukaverkunum barkstera, í þeim tilvikum skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til barksteraáhrifa.

- Kafli 4.8

[Bæta skal eftirfarandi aukaverkun við undir líffæraflokkinn innkirtlar með tíðni ekki þekkt]

Cushings heilkenni, nýrnahettubæling (sjá kafla 4.4)

Fylgiseðill

- Kafli 2 Áður en byrjað er að nota X

Varnaðarorð og varúðarreglur:

[Varnaðarorðum skal bæta við á eftirfarandi hátt]

Þú skalt ræða við lækinn ef þú finnur fyrir þrota og þyngdaraukningu umhverfis bolinn (efri hluta líkamans) og í andliti því að þetta eru yfirleitt fyrstu einkenni ástands sem kallað er Cushings heilkenni. Bæling á starfsemi nýrnahettu getur komið fram eftir að meðferð með <sérlyf> til langs tíma eða með háum skömmtum er stöðvuð. Þú skalt ræða við lækinn áður en þú hættir meðferð af sjálfsdáðum. Þessi áhætta er sérstaklega mikilvæg hjá börnum og sjúklingum sem fá meðferð með lyfjum sem kallast ritonavír eða cobicistat.

Notkun annarra lyfja samhliða X

[Varnaðarorðum skal bæta við á eftirfarandi hátt]

Segðu læknum frá því ef þú notar ritonavír eða cobicistat, því að þau geta aukið magn dexametasóns í blóðinu

- Kafli 4 Hugsanlegar aukaverkanir

[Bæta skal eftirfarandi aukaverkun við með tíðni ekki þekkt]

Hormónakvillar: aukinn vöxtur líkamshára (sérstaklega hjá konum), vöðvaslappleiki og rýrnun, fjólubláar húðpenslurákir á líkamshúð, hækkaður blóðþrýstingur, óreglulegar tíðir eða þær

falla niður, breytingar á gildum próteina og kalks í líkamanum, vaxtarskerðing hjá börnum og unglingum og þroti og þyngdaraukning á líkama og andliti (kallast „Cushings heilkenni“) (sjá kafla 2, „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

[Breytingar eingöngu fyrir öll lyfjaform til notkunar á húð]

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafla 4.4

[Varnaðarorðum skal bæta við á eftirfarandi hátt]

Cushings heilkenni og/eða nýrnaheittubæling í tengslum við altækt frásog dexametasóns á húð getur komið fram eftir mikla eða langvarandi samfellda meðferð hjá sjúklingum í aukinni áhættu, þ.m.t. börnum og sjúklingum sem fá meðferð með CYP3A4 hemlum (þ.á m. ritonavír). Í þessum tilvikum skal hætta meðferð smám saman.

- Kafla 4.5

[Varnaðarorðum skal bæta við á eftirfarandi hátt]

CYP3A4 hemlar (þ.á m. ritonavír): geta minnkað úthreinsun dexametasóns sem leiðir til aukinna áhrifa og nýrnaheittubælingar/Cushings heilkennis. Forðast skal samhliðanotkun nema ávinningurinn sé meiri en aukin áhætta á altækum aukaverkunum barkstera, í þeim tilvikum skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til barksteraáhrifa.

- Kafla 4.8

[Bæta skal eftirfarandi aukaverkun við undir líffæraflokkinn innkirtlar með tíðni ekki þekkt]

Cushings heilkenni, nýrnaheittubæling (sjá kafla 4.4)

Fylgiseðill

- Kafla 2 Áður en byrjað er að nota X

Varnaðarorð og varúðarreglur:

[Varnaðarorðum skal bæta við á eftirfarandi hátt]

Þú skalt ræða við lækinn ef þú finnur fyrir þrota og þyngdaraukningu á bolnum (efri hluta líkamans) og í andliti því að þetta eru yfirleitt fyrstu einkenni ástands sem kallað er Cushings heilkenni. Bæling á starfsemi nýrnaheittna getur komið fram eftir að meðferð með <sérlyf> til langs tíma eða með háum skömmtum er stöðvuð. Þú skalt ræða við lækinn áður en þú hættir meðferð af sjálfsdáðum. Þessi áhætta er sérstaklega mikilvæg hjá börnum og sjúklingum sem fá meðferð með lyfjum sem kallast ritonavír.

Notkun annarra lyfja samhliða X

[Varnaðarorðum skal bæta við á eftirfarandi hátt]

Segðu læknum frá því ef þú notar ritonavír, því að það getur aukið magn dexametasóns í blóðinu

- Kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir

[Bæta skal eftirfarandi aukaverkun við með tíðni ekki þekkt]

Hormónakvillar: aukin vöxtur líkamshárs (sérstaklega hjá konum), vöðvaslappleiki og rýrnun, fjólubláar húðþenslurákir á líkamshúð, hækkaður blóðþrýstingur, óreglulegar tíðir eða þær falla niður, breytingar á gildum próteina og kalks í líkamanum, vaxtarskerðing hjá börnum og

unglingum og þroti og þyngdaraukning á líkama og andliti (kallast „Cushings heilkenni“) (sjá kafla 2, „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

[Breytingar eingöngu fyrir öll lyfjaform til inntöku eða inndælingar]

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafla 4.4

[Varnaðarorðum skal bæta við á eftirfarandi hátt]

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome) hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóma í blóði eftir notkun á dexametasóni einu og sér eða samhliða öðrum krabbameinslyfjum. Fylgjast skal náið með sjúklingum í mikilli hættu á að fá æxlislýsuheilkenni, svo sem sjúklingum með hraða fjölgun frumna, mikla æxlisbyrði og þeim sem eru mjög viðkvæmir fyrir frumuskemmandi efnum og grípa til viðeigandi varúðarráðstafana.

- Kafla 4.8

[Bæta skal eftirfarandi aukaverkun við undir líffæraflokkinn augu með tíðni ekki þekkt]

Æðu- og sjónukvilli

Fylgiseðill

- Kafla 2 Áður en byrjað er að nota X

Varnaðarorð og varúðarreglur

Segðu læknum frá því ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig:

[Varnaðarorðum skal bæta við á eftirfarandi hátt]

[...]

Einkenni æxlislýsuheilkennis eins og sinadráttur, vöðvaslappleiki, rugl, sjónskerðing eða truflanir og mæði, ef þú ert með illkynja sjúkdóm í blóði.

[...]

- Kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir

[Bæta skal eftirfarandi aukaverkun við með tíðni ekki þekkt]

Sjóntruflanir, sjónskerðing

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	20. október 2016 CMDh skriflegar leiðbeiningar
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	4. desember 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	2. febrúar 2017