

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor dexamethason (afgezien van centraal toegelaten producten), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Een cumulatieve evaluatie van bijnierschorsaanandoeningen en hypothalamus- en hypofyseaanandoeningen leverde 14 medisch bevestigde gevallen. Acht van de gevallen werden gerapporteerd bij pediatrie patiënten en ritonavir werd gerapporteerd als een medeverdachte medicatie in twee gevallen. Het syndroom van Cushing en bijniersuppressie werden ook gerapporteerd in de literatuur bij langdurig gebruik, in vele gevallen bij kinderen, van cutane en oftalmische preparaten van glucocorticoïden waaronder dexamethason. Het is bekend dat kinderen een risico lopen op dergelijke voorvallen aangezien de absorptie van het geneesmiddel sneller kan zijn en de halfwaardetijd verlengd kan zijn. Aangezien dexamethason wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) kan gelijktijdige toediening van ritonavir of andere CYP3A4-remmers leiden tot verhoogde systemische niveaus van dexamethason, het syndroom van Cushing en bijnierassuppressie, zelfs onder omstandigheden waarin systemische blootstelling normaliter laag zou zijn. Het PRAC is van mening dat deze informatie moet worden weerspiegeld in de productinformatie van oftalmische en cutane formuleringen van dexamethason-bevattende producten. Verder moet, in lijn met de PRAC aanbeveling van september betreffende een signaal voor cobicistat, deze CYP3A4-remmer ook als een voorbeeld worden opgenomen in de productinformatie van oftalmische formuleringen.

Een cumulatieve evaluatie van acuut tumorlyssyndroom leverde zeven gevallen op, alle uit een gepubliceerd artikel en bij patiënten met hematologische maligniteiten, waaronder vijf gevallen waarin dexamethason werd gerapporteerd als het enige toegediende geneesmiddel. Het PRAC merkte op dat tumorlyssyndroom zich spontaan kan voordoen; echter, er werd geoordeeld dat deze informatie moet worden opgenomen in de productinformatie van orale en parenterale formuleringen van dexamethason-bevattende producten, om bevolkingsgroepen met een risico te identificeren en een nauwlettende observatie en de nodige voorzorgen bij deze patiënten aan te bevelen.

Een cumulatieve evaluatie van centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) met glucocorticosteroïden leverde 17 gevallen op met een compatibele chronologie en geen versturende factoren, waaronder 13 gevallen met herstel na stopzetting (positieve dechallenge). De prevalentie van exogene toediening van glucocorticoïden bij patiënten die CSCR ontwikkelen is gerapporteerd als zijnde minder dan 10% in drie grote retrospectieve studies, en als zijnde respectievelijk ongeveer 29% en 52% in twee prospectieve studies. In een case-controlstudie werd waargenomen dat CSCR patiënten een hogere prevalentie hebben van corticosteroïdengebruik dan controles. Glucocorticoïden zijn in de literatuur gerapporteerd als een risicofactor voor CSCR en cellulaire mechanismen werden verondersteld. Het PRAC was van mening dat deze bijwerking moet worden opgenomen in de productinformatie van orale en parenterale formuleringen van dexamethason-bevattende producten.

In het licht van de beschikbare gegevens met betrekking tot dexamethason was het PRAC daarom van mening dat de wijzigingen in de productinformatie van dexamethason-bevattende geneesmiddelen (afgezien van centraal toegelaten producten) gerechtvaardigd zijn.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor dexamethason (afgezien van centraal toegelaten producten) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) dexamethason (afgezien van centraal toegelaten producten) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die dexamethason bevatten (afgezien van centraal toegelaten producten) op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

<Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst doorgehaald)>

[Wijzigingen alleen voor alle oftalmische formuleringen]

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

[Een waarschuwing dient als volgt te worden toegevoegd]

Het syndroom van Cushing en/of bijniersuppressie geassocieerd met systemische absorptie van oftalmische dexamethason kan voorkomen na intensieve of langdurige onafgebroken behandeling bij patiënten met een predispositie, inclusief kinderen en patiënten behandeld met CYP3A4-remmers (waaronder ritonavir en cobicistat). In deze gevallen moet de behandeling geleidelijk worden gestaakt.

- Rubriek 4.5

[Een waarschuwing dient als volgt te worden aangepast]

Gelijktijdige behandeling met CYP3A4-remmers (waaronder **ritonavir en** cobicistat-bevattende producten): zal naar verwachting het risico op systemische bijwerkingen doen toenemen. Gevallen van het syndroom van Cushing **kunnen de klaring van dexamethason verminderen, resulterend in toegenomen effecten** en bijniersuppressie/**syndroom van Cushing**. ~~werden gerapporteerd.~~ De combinatie moet vermeden worden tenzij het voordeel opweegt tegen het toegenomen risico op systemische bijwerkingen van corticosteroïden. In dit geval moeten patiënten geobserveerd worden voor systemische effecten van corticosteroïden.

- Rubriek 4.8

[De volgende bijwerkingen moeten worden toegevoegd onder de Systeem/orgaanklasse Endocriene aandoeningen met een frequentie niet bekend]

Syndroom van Cushing, bijniersuppressie (zie rubriek 4.4)

Bijsluiter

- Rubriek 2 Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

[Een waarschuwing dient als volgt te worden toegevoegd]

Neem contact op met uw arts indien u zwelling en toename van gewicht rond de romp en in het gezicht ervaart omdat dit gewoonlijk de eerste tekenen zijn van het syndroom van Cushing. Onderdrukking van de bijnierschorsfunctie kan voorkomen na het stoppen van een langdurige of intensieve behandeling met <product>. Neem contact op met uw arts alvorens de behandeling zelf stop te zetten. Deze risico's zijn vooral belangrijk bij kinderen en patiënten die behandeld worden met een geneesmiddel genaamd ritonavir of cobicistat.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

[Een waarschuwing dient als volgt te worden toegevoegd]

Vertel het uw arts indien u ritonavir of cobicistat gebruikt, omdat dit mogelijk de hoeveelheid dexamethason in het bloed kan doen toenemen.

- Rubriek 4 Mogelijke bijwerkingen

[De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd met frequentie niet bekend]

Hormoonproblemen: groei van extra lichaamshaar (voornamelijk bij vrouwen), spierzwakte en spieraafbraak, paarse striae op de lichaamshuid, verhoogde bloeddruk, onregelmatige of uitblijven

van de menstruatie, veranderingen in de hoeveelheden proteïnen en calcium in uw lichaam, groeistoornissen bij kinderen en tieners en zwelling en gewichtstoename van het lichaam en het gezicht (genaamd ‘syndroom van Cushing’) (zie rubriek 2, “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).

[Wijzigingen alleen voor alle cutane formuleringen]

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

[Een waarschuwing dient als volgt te worden toegevoegd]

Het syndroom van Cushing en/of bijniersuppressie geassocieerd met systemische absorptie van cutane dexamethason kan voorkomen na intensieve of langdurige onafgebroken behandeling bij patiënten met een predispositie, inclusief kinderen en patiënten behandeld met CYP3A4-remmers (waaronder ritonavir). In deze gevallen moet de behandeling geleidelijk gestaakt worden.

- Rubriek 4.5

[Een waarschuwing dient als volgt te worden toegevoegd]

CYP3A4-remmers (waaronder ritonavir): kunnen de klaring van dexamethason verminderen, resulterend in toegenomen effecten en bijniersuppressie/syndroom van Cushing. De combinatie moet vermeden worden tenzij de voordelen opwegen tegen het toegenomen risico op systemische bijwerkingen door corticosteroiden. In dit geval moeten patiënten geobserveerd worden voor systemische effecten van corticosteroiden.

- Rubriek 4.8

[De volgende bijwerkingen moeten worden toegevoegd onder de Systeem/orgaanklasse Endocriene aandoeningen met een frequentie niet bekend]

Syndroom van Cushing, bijniersuppressie (zie rubriek 4.4)

Bijsluiters

- Rubriek 2 Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

[Een waarschuwing dient als volgt te worden toegevoegd]

Neem contact op met uw arts indien u zwelling en toename van gewicht rond de romp en in het gezicht ervaart omdat dit gewoonlijk de eerste tekenen zijn van het syndroom van Cushing. Onderdrukking van de bijnierschorsfunctie kan voorkomen na het stoppen van een langdurige of intensieve behandeling met <product>. Neem contact op met uw arts alvorens de behandeling zelf stop te zetten. Deze risico's zijn vooral belangrijk bij kinderen en patiënten die behandeld worden met een geneesmiddel genaamd ritonavir.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

[Een waarschuwing dient als volgt te worden toegevoegd]

Vertel uw arts indien u ritonavir gebruikt, omdat dit mogelijk de hoeveelheid dexamethason in het bloed kan doen toenemen.

- Rubriek 4 Mogelijke bijwerkingen

[De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd met frequentie niet bekend]

Hormoonproblemen: groei van extra lichaamshaar (voornamelijk bij vrouwen), spierzwakte en spieraafbraak, paarse striae op de lichaamshuid, verhoogde bloeddruk, onregelmatige of uitblijven van de menstruatie, veranderingen in de hoeveelheden proteïnen en calcium in uw lichaam, groeistoornissen bij kinderen en tieners en zwelling en gewichtstoename van het lichaam en het

gezicht (genaamd ‘syndroom van Cushing’) (zie rubriek 2, “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).

[Wijzigingen alleen voor alle orale en parenterale formuleringen]

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

[Een waarschuwing dient als volgt te worden toegevoegd]

Tijdens postmarketingervaring werd tumorlyssyndroom (TLS) gerapporteerd bij patiënten met hematologische maligniteiten na het gebruik van dexamethason, alleen of in combinatie met andere chemotherapeutische middelen. Patiënten met een hoog risico op TLS, zoals patiënten met een hoge proliferatiesnelheid, hoge tumorlast, en hoge gevoeligheid voor cytotoxische middelen, moeten zorgvuldig geobserveerd worden en de nodige voorzorgen moeten genomen worden.

- Rubriek 4.8

[De volgende bijwerkingen moeten worden toegevoegd onder de Systeem/orgaanklasse Oogaandoeningen met een frequentie niet bekend]

Chorioretinopathie

Bijsluiter

- Rubriek 2 Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Vertel het uw arts indien één van onderstaande situaties op u van toepassing is:

[Een waarschuwing dient als volgt te worden toegevoegd]

[...]

Symptomen van tumorlyssyndroom zoals spierkrampen, spierzwakte, verwardheid, verlies of verstoring van het gezichtsvermogen en kortademigheid, indien u lijdt aan een hematologische maligniteit.

[...]

- Rubriek 4 Mogelijke bijwerkingen

[De volgende bijwerkingen moeten worden toegevoegd met een frequentie niet bekend]

[...]

Gezichtsstoornissen, verlies van gezichtsvermogen

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	20 oktober 2016, schriftelijke procedure van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	04/12/2016
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	02/02/2017