

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for deksametason er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

En samlet vurdering av lidelser i binyrene og lidelser i hypotalamus og hypofysen ga 14 medisinsk bekreftede tilfeller. Åtte av tilfellene ble rapportert hos pediatriske pasienter, og ritonavir ble rapportert som et av flere mistenkte legemidler i to tilfeller. Cushings syndrom og binyresuppresjon er også rapportert i litteraturen ved langtidsbruk, i mange tilfeller hos barn, av kutane og okulære preparater med glukokortikoider, inkludert deksametason. Det er kjent at barn har risiko for denne type hendelser da absorpsjonen av legemiddel kan være hurtigere og halveringstiden kan være forlenget. Videre, siden deksametason blir metabolisert av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4), kan samtidig administrasjon av ritonavir eller andre CYP3A4-hemmere føre til forhøyede systemiske nivåer av deksametason, Cushings syndrom og suppresjon av binyreaksen også i situasjoner der systemisk eksponering normalt vil være lav. PRAC vurderte at disse opplysningene bør bli reflektert i produktinformasjonen for okulære og kutane formuleringer av legemidler som inneholder deksametason. Videre, i samsvar med anbefalingen fra PRAC om et signal for kobicistat, bør også denne CYP3A4-hemmeren inkluderes i produktinformasjonen som et eksempel på okulære formuleringer.

En samlet vurdering av akutt tumorlysesyndrom ga syv tilfeller, alle fra publiserte artikler og hos pasienter med hematologiske maligniteter, inkludert fem tilfeller der deksametason ble rapportert å være det eneste legemidlet som ble administrert. PRAC merket seg at tumorlysesyndrom kan oppstå spontant; imidlertid ble det vurdert slik at disse opplysningene bør inkluderes i produktinformasjonen for perorale og parenterale formuleringer av legemidler som inneholder deksametason, for å identifisere risikopasientgrupper og å anbefale nøye overvåking samt forsiktighetsregler hos disse pasientene.

En samlet vurdering av sentral serøs chorioretinopati (CSCR) med glukokortikosteroider ga 17 tilfeller med en tidsmessig sammenheng og ingen bakenforliggende faktorer, inkludert 13 tilfeller med en positiv gjenopptagelse av behandlingen. Prevalensen av eksogen administrasjon av glukokortikoider hos pasienter som utviklet CSCR, er rapportert å være mindre enn 10 % i tre store retrospektive studier, og henholdsvis ca. 29 % og 52 % i to prospektive studier.

I en case-control-studie er det observert at CSCR-pasienter har en høyere prevalens av kortikosteroidbruk enn kontroller. Det er rapportert i litteraturen at glukokortikoider er en risikofaktor for CSCR, og det er belegg for at det skyldes cellulære mekanismer. PRAC vurderte at denne bivirkningen bør bli reflektert i produktinformasjonen for perorale og parenterale formuleringer av legemidler som inneholder deksametason.

Basert på tilgjengelige data om deksametason har PRAC derfor vurdert at det er grunnlag for endringene i produktinformasjonen om legemidler som inneholder deksametason (unntatt legemidler med sentral godkjenning).

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for deksametason (unntatt legemidler med sentral godkjenning) mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder deksametason (unntatt legemidler med sentral godkjenning) er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler, som inneholder deksametason (unntatt legemidler med sentral godkjenning), er godkjent i EU/EØS eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

[Tillegg kun for alle okulære formuleringer]

Preparatomtale

- Pkt. 4.4

[En advarsel bør legges til som følger]

Cushings syndrom og/eller binyresuppresjon forbundet med systemisk absorpsjon av okulært deksametason kan forekomme etter intensiv eller langvarig kontinuerlig behandling av predisponerte pasienter, inkludert barn og pasienter som behandles med CYP3A4-hemmere (inkludert ritonavir og kobicistat). I slike tilfeller bør ikke behandlingen seponeres for brått, men trappes ned gradvis.

- Pkt. 4.5

[En advarsel bør legges til som følger]

~~Samtidig behandling med CYP3A4-hemmere (inkludert legemidler som inneholder ritonavir og kobicistat);~~ forventes å øke risikoen for systemiske bivirkninger. Tilfeller av Cushings syndrom **kan redusere clearance av deksametason og medføre økte bivirkninger** og binyresuppresjon / **Cushings syndrom er rapportert**. Kombinasjonen bør unngås med mindre fordelen for pasienten oppveier risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider, og pasientene bør overvåkes med tanke på systemiske effekter av kortikosteroider.

- Pkt. 4.8

[Følgende bivirkninger bør legges til under organsystemklassen Endokrine sykdommer med ikke kjent frekvens]

Cushings syndrom, binyresuppresjon (se pkt. 4.4)

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2 Hva du må vite før du bruker X

Advarsler og forsiktighetsregler:

[En advarsel bør legges til som følger]

Rådfør deg med legen din hvis du opplever hevelse og vektøkning rundt magen og i ansiktet, da dette vanligvis er de første tegnene på Cushings syndrom. Undertrykking av binyrefunksjonen kan også utvikle seg etter avslutning av en langvarig eller intensiv behandling med <legemiddel>. Rådfør deg med legen din før du avbryter behandlingen på egenhånd. Disse risikofaktorene er særlig viktige hos barn og pasienter som behandles med legemidler som heter ritonavir eller kobicistat.

Andre legemidler og X

[En advarsel bør legges til som følger]

Informér legen din dersom du bruker ritonavir eller kobicistat siden disse kan øke mengden av deksametason i blodet

- Avsnitt 4 Mulige bivirkninger

[Følgende bivirkninger bør legges til med ikke kjent frekvens]

Hormonproblemer: vekst av ekstra kroppshår (særlig hos kvinner), muskelsvakhet og muskelsvinn, lilla strekkmerker på huden, økt blodtrykk, uregelmessig eller uteblitt menstruasjon, endringer i nivåer av protein og kalsium, veksthemming hos barn og tenåringer samt hevelse og vektøkning i kroppen og ansiktet (kalles Cushings syndrom) (se avsnitt 2 “Advarsler og forsiktighetsregler”)

[Tillegg kun for alle kutane formuleringer]

Preparatomtale

- Pkt. 4.4

[En advarsel bør legges til som følger]

Cushings syndrom og/eller binyresuppresjon forbundet med systemisk absorpsjon av kutan deksametason kan forekomme etter intensiv eller langvarig kontinuerlig behandling av predisponerte pasienter, inkludert barn og pasienter som behandles med CYP3A4-hemmere (inkludert ritonavir). I slike tilfeller bør ikke behandlingen seponeres for brått, men trappes ned gradvis.

- Pkt. 4.5

[En advarsel bør legges til som følger]

CYP3A4-hemmere (inkludert ritonavir): kan redusere clearance av deksametason og medføre økte bivirkninger og binyresuppresjon / Cushings syndrom. Kombinasjonen bør unngås med mindre fordelene for pasienten oppveier risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider, og pasientene bør overvåkes med tanke på systemiske effekter av kortikosteroider.

- Pkt. 4.8

[Følgende bivirkninger bør legges til under organsystemklassen Endokrine sykdommer med ikke kjent frekvens]

Cushings syndrom, binyresuppresjon (se pkt. 4.4)

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2 Hva du må vite før du bruker X

Advarsler og forsiktighetsregler:

[En advarsel bør legges til som følger]

Rådfør deg med legen din hvis du opplever hevelse og vektøkning rundt magen og i ansiktet da dette vanligvis er de første tegnene på Cushings syndrom. Undertrykking av binyrefunksjonen kan også utvikle seg etter avslutning av en langsiktig eller intensiv behandling med <legemiddel>. Rådfør deg med legen din før du avbryter behandlingen på egenhånd. Disse risikofaktorene er særlig viktig hos barn og pasienter som behandles med et legemiddel som heter ritonavir.

Andre legemidler og X

[En advarsel bør legges til som følger]

Informér legen din dersom du bruker ritonavir da dette kan øke mengden av deksametason i blodet

- Avsnitt 4 Mulige bivirkninger

[Følgende bivirkninger bør legges til med ikke kjent frekvens]

Hormonproblemer: vekst av ekstra kroppshår (særlig hos kvinner), muskelsvakhet og muskelsvinn, lilla strekkmerker på huden, økt blodtrykk, uregelmessig eller uteblitt menstruasjon, endringer i nivåer av protein og kalsium, veksthemming hos barn og tenåringer samt hevelse og vektøkning i kroppen og ansiktet (kalles Cushings syndrom) (se avsnitt 2 “Advarsler og forsiktighetsregler”)

[Tillegg kun for alle perorale og parenterale formuleringer]

Preparatomtale

- Pkt. 4.4

[En advarsel bør legges til som følger]

Etter markedsføring er tumorlysesyndrom (TLS) rapportert hos pasienter med hematologiske maligniteter etter bruk av deksametason alene eller i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler. Pasienter med høy risiko for TLS, som for eksempel pasienter med høy proliferasjonshastighet, stor tumorbyrde og stor følsomhet overfor cytotoksiske midler bør nøye overvåkes og det bør tas hensiktsmessige forholdsregler.

- Pkt. 4.8

[Følgende bivirkninger bør legges til under organsystemklassen Øyesykdommer med ikke kjent frekvens]

Chorioretinopati

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2 Hva du må vite før du bruker X

Advarsler og forsiktighetsregler

Informér legen din hvis du har noe av det følgende:

[En advarsel bør legges til som følger]

[...]

Om du lider av kreftsykdommer i blodet, kan bruk av deksametason føre til tumorlysesyndrom. Symptomer på tumorlysesyndrom kan være f.eks. muskelkramper, muskelsvakhet, forvirring, synstap eller synsforstyrrelser samt kortpustethet.

[...]

- Avsnitt 4 Mulige bivirkninger

[Følgende bivirkninger bør legges til med ikke kjent frekvens]

[...]

Synsforstyrrelser, synstap

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	20. oktober 2016 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	04/12/2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	02/02/2017