

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för dexamethasone från EURD-listan dras följande vetenskapliga slutsatser:

En kumulativ genomgång av binjurstörningar samt hypotalamus- och hypofysstörningar gav 14 medicinskt bekräftade fall. Åtta av dessa fall hade rapporterats hos pediatrika patienter och ritonavir hade rapporterats som ett annat misstänkt läkemedel i två fall. Cushings syndrom och binjuresuppression rapporterades också i litteraturen vid långvarig användning av kutana och okulära preparat som innehåller glukokortikosteroider såsom dexametason, i flera fall hos barn. Det är känt att barn har risk för denna typ av händelser, eftersom läkemedelsabsorptionen kan vara snabbare och halveringstiden kan vara förlängd. Eftersom dexametason metaboliseras av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4), kan samtidig administrering av ritonavir eller andra CYP3A4-hämmare dessutom leda till förhöjda systemiska dexametasonnivåer, Cushings syndrom och suppression av binjureaxeln även i situationer där den systemiska exponeringen normalt skulle vara låg. PRAC ansåg att denna information ska ingå i produktinformationen för okulära och kutana formuleringar av läkemedel som innehåller dexametason. I överensstämmelse med den i september utfärdade PRAC-rekommendationen som gäller en signal för kobicistat ska denna CYP3A4-hämmare också ingå som ett exempel i produktinformationen för okulära formuleringar.

En kumulativ genomgång av akut tumörlyssyndrom gav sju fall som alla fanns i publicerade artiklar och gällde patienter med hematologiska maligniteter, bl.a. fem fall där dexametason rapporterades som det enda administrerade läkemedlet. PRAC konstaterade att tumörlyssyndrom kan uppkomma spontant men ansåg att denna information ska ingå i produktinformationen för orala och parenterala formuleringar av läkemedel som innehåller dexametason. Riskpopulationer ska identifieras och noggrann uppföljning och försiktighetsåtgärder ska rekommenderas för dessa patienter.

En kumulativ genomgång av central serös korioretinopati (CSCR) med glukokortikosteroider gav 17 fall med förenlig kronologi och utan störande faktorer, bl.a. 13 fall med positiv utsättning. Prevalensen av exogen administrering av glukokortikoider till patienter som utvecklar CSCR har rapporterats vara mindre än 10 % i tre stora retrospektiva studier och cirka 29 % respektive 52 % i två prospektiva studier. In en fallkontrollstudie sågs att CSCR-patienter har en högre prevalens av kortikosteroidanvändning än kontrollpersonerna. I litteraturen har glukokortikosteroider rapporterats vara en riskfaktor för CSCR och hypoteser om cellulära mekanismer har presenterats. PRAC ansåg att denna biverkning ska ingå i produktinformationen för orala och parenterala formuleringar av läkemedel som innehåller dexametason.

Enligt tillgängliga data om dexametason ansåg PRAC därför att ändringarna i produktinformationen för läkemedel som innehåller dexametason (förutom centralt godkända produkter) är befogade.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för dexametason (förutom centralt godkända produkter) anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller dexametason (förutom centralt godkända produkter) är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller dexametason (förutom centralt godkända produkter) för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

[Ändringar endast för alla okulära formuleringar]

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

[Följande varning ska tilläggas]

Cushings syndrom och/eller binjuresuppression som är förknippat med systemisk absorption av okulärt administrerad dexametason kan uppkomma efter intensiv behandling eller långtidsbehandling hos predisponerade patienter, inkluderat barn och patienter som behandlas med CYP3A4-hämmare (såsom ritonavir och kobicistat). I dessa fall ska behandlingen sättas ut gradvis.

- Avsnitt 4.5

[Följande varning ska ändras]

~~Samtidig behandling med CYP3A4-hämmare (såsom ritonavir och kobicistat); förväntas öka risken för systemiska biverkningar. Fall av Cushings syndrom kan minska dexametasonclearance, vilket leder till ökade effekter och binjuresuppression/Cushings syndrom har rapporterats.~~ Kombinationen ska undvikas förutom om nyttan uppväger den ökade risken för systemiska kortikosteroidbiverkningar; i detta fall ska patienter uppföljas för systemiska kortikosteroidbiverkningar.

- Avsnitt 4.8

[Följande biverkningar ska tilläggas under organsystemklassen Endokrina systemet med frekvensen ingen känd frekvens]

Cushings syndrom, binjuresuppression (se avsnitt 4.4)

Bipacksedel

- Avsnitt 2 Vad du behöver veta innan du tar X

Varningar och försiktighet

[Följande varning ska tilläggas]

Tala med din läkare om du får svullnad och viktökning kring bålen och i ansiktet, eftersom detta vanligen är de första tecknen på ett syndrom som kallas Cushings syndrom. Hämmad binjurefunktion kan utvecklas efter avslutande av en långtidsbehandling eller intensiv behandling med <produktnamn>. Dessa risker är särskilt viktiga för barn och patienter som behandlas med läkemedel som kallas ritonavir eller kobicistat. Tala därför med din läkare innan du avslutar behandlingen själv.

Andra läkemedel och X

[Följande varning ska tilläggas]

Tala om för din läkare om du använder ritonavir eller kobicistat, eftersom detta kan öka mängden dexametason i blodet.

- Avsnitt 4 Eventuella biverkningar

[Följande biverkningar ska tilläggas med frekvensen ingen känd frekvens]

Hormonbesvär: extra hårväxt på kroppen (särskilt hos kvinnor), muskelsvaghet och -förtvining, lila bristningar i huden, högt blodtryck, oregelbundna eller inga menstruationer, förändringar i protein- och kalciumhalterna i kroppen, tillväxthämning hos barn och ungdomar samt svullnad och viktökning på kroppen och i ansiktet (kallas Cushings syndrom, se avsnitt 2 “Varningar och försiktighet”).

[Ändringar endast för alla kutana formuleringar]

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

[Följande varning ska tilläggas]

Cushings syndrom och/eller binjuresuppression som är förknippat med systemisk absorption av kutant administrerad dexametason kan uppkomma efter intensiv behandling eller långtidsbehandling av predisponerade patienter, inkluderat barn och patienter som behandlas med CYP3A4-hämmare (t.ex. ritonavir). I dessa fall ska behandlingen sättas ut gradvis.

- Avsnitt 4.5

[Följande varning ska tilläggas]

CYP3A4-hämmare (t.ex. ritonavir): kan minska dexametasonclearance, vilket leder till ökade effekter och binjuresuppression/Cushings syndrom. Kombinationen ska undvikas om inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska kortikosteroidbiverkningar; i vilket fall patienter ska följas upp för systemiska kortikosteroidbiverkningar.

- Avsnitt 4.8

[Följande biverkningar ska tilläggas under organsystemklassen Endokrina systemet med frekvensen ingen känd frekvens]

Cushings syndrom, binjuresuppression (se avsnitt 4.4)

Bipacksedel

- Avsnitt 2 Vad du behöver veta innan du tar X

Varningar och försiktighet

[Följande varning ska tilläggas]

Tala med din läkare om du får svullnad och viktökning kring bålen och i ansiktet, eftersom detta vanligen är de första tecknen på ett syndrom som kallas Cushings syndrom. Hämmad binjurefunktion kan utvecklas efter avslutande av en långtidsbehandling eller intensiv behandling med <produktnamn>. Dessa risker är särskilt viktiga för barn och patienter som behandlas med ett läkemedel som kallas ritonavir. Tala därför med din läkare innan du avslutar behandlingen själv.

Andra läkemedel och X

[Följande varning ska tilläggas]

Tala om för din läkare om du använder ritonavir, eftersom detta kan öka mängden dexametason i blodet.

- Avsnitt 4 Eventuella biverkningar

[Följande biverkningar ska tilläggas med frekvensen ingen känd frekvens]

Hormonbesvär: extra hårväxt på kroppen (särskilt hos kvinnor), muskelsvaghet och -förtvining, lila bristningar i huden, högt blodtryck, oregelbundna eller inga menstruationer, förändringar i protein- och kalciumhalterna i kroppen, tillväxthämning hos barn och ungdomar samt svullnad och viktökning på kroppen och i ansiktet (kallas Cushings syndrom, se avsnitt 2 “Varningar och försiktighet”).

[Ändringar endast för alla orala och parenterala formuleringar]

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

[Följande varning ska tilläggas]

Efter marknadsintroduktionen har tumörlyssyndrom rapporterats hos patienter med hematologiska maligniteter efter användning av dexametason ensamt eller i kombination med andra kemoterapeutiska medel. Patienter med hög risk för tumörlyssyndrom, t.ex. patienter med hög celldelningsfrekvens, stor tumörbörda och hög känslighet för cytotoxiska medel ska följas upp noga och lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas.

- Avsnitt 4.8

[Följande biverkningar ska tilläggas under organsystemklassen Ögon med frekvensen ingen känd frekvens]

Korioretinopati

Bipacksedel

- Avsnitt 2 Vad du behöver veta innan du tar X

Varningar och försiktighet

Tala om för din läkare om du har något av följande:

[Följande varning ska tilläggas]

[...]

Symtom på tumörlyssyndrom såsom muskelkramper, muskelsvaghet, förvirring, synförlust eller synstörningar och andnöd, om du har en elakartad blodsjukdom.

[...]

- Avsnitt 4 Eventuella biverkningar

[Följande biverkningar ska tilläggas med frekvensen ingen känd frekvens]

[...]

Synstörningar, synförlust

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	20 oktober 2016 skriftlig CMDh-process
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	4 december 2016
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	2 februari 2017