

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para a dexametasona, as conclusões científicas são as seguintes:

Uma análise cumulativa de perturbações da glândula adrenal e de perturbações da glândula pituitária e do hipotálamo identificou 14 casos clinicamente confirmados. Oito desses casos foram detetados em doentes pediátricos e o em dois destes casos o ritonavir foi identificado como co-medicação suspeita. A literatura indica ocorrências de síndrome de Cushing e de supressão adrenal em situações de utilização prolongada, em muitos casos em crianças, com preparações cutâneas e oculares de glucocorticoides incluindo a dexametasona. As crianças correm um risco acrescido já que a absorção dos fármacos pode ser mais rápida e o tempo de meia-vida mais prolongado. Além disso, a dexametasona é metabolizada pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4), e a administração concomitante de ritonavir ou de outros inibidores CYP3A4 pode dar origem a níveis sistémicos elevados de dexametasona, ao síndrome de Cushing e supressão do eixo adrenal, mesmo em situações em que a exposição sistémica seria normalmente baixa. O PRAC considerou que estas informações deveriam estar incluídas na informação do medicamento em medicamentos que contêm fórmulas cutâneas e oculares de dexametasona. Além disso, de acordo com as recomendações do PRAC, publicadas em setembro, relativas a um sinal para cobicistat, o inibidor CYP3A4 deverá também ser incluído como exemplo na informação do medicamento de fórmulas oculares.

Uma análise cumulativa da síndrome de lise tumoral aguda identificou sete casos, todos em artigos publicados e em doentes com doenças hematológicas, sendo que em cinco desses casos a dexametasona foi o único medicamento administrado. O PRAC afirmou que a síndrome de lise tumoral pode ocorrer de forma espontânea; contudo, considerou-se que esta informação deveria ser incluída na informação do medicamento de medicamentos que contêm fórmulas orais e parentéricas de dexametasona, identificando as populações de risco e recomendando a uma vigilância adicional e precauções a ter com estes doentes.

Uma análise cumulativa de coriorretinopatia serosa central (CSC) com glucocorticosteróides detetou 17 casos com uma cronologia compatível e sem fatores perturbadores, dos quais 13 apresentavam um *dechallenge* positivo. A prevalência de administração exógena de glucocorticoides a doentes com CSCR foi registada como inferior a 10% em três estudos retrospectivos de grande dimensão e de cerca de 29% e 52% em dois estudos prospetivos. Num estudo de caso-controlo observou-se que os doentes com CSCR apresentam uma prevalência mais elevada de uso de corticosteróides do que o grupo de controlo. A literatura refere os glucocorticóides como um fator de risco de CSCR, tendo sido formulada a hipótese de mecanismos celulares. O PRAC considerou que este evento adverso deverá estar incluído na informação do medicamento de medicamentos que contêm fórmulas orais e parentéricas de dexametasona.

Por conseguinte, à luz dos dados disponíveis sobre a dexametasona, o PRAC considerou que as alterações à informação do medicamento de medicamentos que contêm dexametasona (além dos medicamentos autorizados centralmente), foram autorizadas.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à dexametasona (exceto os produtos com autorização centralizada), o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) dexametasona (exceto os produtos com autorização centralizada) se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do PSUR devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm

dexametasona (além dos produtos com autorização centralizada) estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais autorizações de introdução no mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

[Alterações para todas as fórmulas oculares apenas]

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

[Deve adicionar-se um aviso nos termos seguintes]

A síndrome de Cushing e/ou supressão adrenal associadas à absorção sistémica de dexametasona ocular podem ocorrer após o tratamento intensivo ou prolongado de doentes predispostos, designadamente crianças e doentes tratados com inibidores CYP3A4 (incluindo ritonavir e cobicistat). Nestes casos, o tratamento deverá ser progressivamente descontinuado.

- Secção 4.5

[Deve adicionar-se um aviso nos termos seguintes]

~~O tratamento concomitante com Inibidores CYP3A4 (incluindo produtos que contêm **ritonavir e cobicistat**);~~ poderá aumentar o risco de efeitos secundários sistémicos. Os casos de síndrome de Cushing **reportada** **poderão diminuir a clearance de dexametasona resultando em efeitos aumentados** e tendo sido reportada supressão adrenal **/síndrome de Cushing**. O tratamento concomitante deve ser evitado salvo se os benefícios forem superiores ao risco acrescido de efeitos secundários dos corticosteróides sistémicos. Nesse caso, os doentes deverão ser vigiados a fim de se detetarem os efeitos dos corticosteróides sistémicos.

- Secção 4.8

[As seguintes reações adversas deverão ser adicionadas à secção sobre distúrbios endócrinos SOC com frequência desconhecida]

Síndrome de Cushing, supressão adrenal (consultar secção 4.4)

Folheto Informativo

- Secção 2 O que precisa de saber antes de tomar X

Precauções e advertências:

[Deve adicionar-se um aviso nos termos seguintes]

Consulte o seu médico se ocorrer inchaço ou se ganhar peso à volta da cintura e no rosto, uma vez que estas são as primeiras manifestações da síndrome de Cushing. Poderá ocorrer insuficiência da função da glândula adrenal após a interrupção de um tratamento intensivo ou prolongado com o <medicamento>. Consulte o seu médico antes de interromper o tratamento por opção própria. Estes riscos são especialmente importantes em crianças e doentes tratados com o medicamento ritonavir ou cobicistat.

Outros medicamentos e X

[Deve adicionar-se um aviso nos termos seguintes]

Consulte o seu médico se estiver a tomar ritonavir ou cobicistat, uma vez que estes medicamentos podem aumentar a quantidade de dexametasona no sangue.

- Secção 4 Efeitos secundários possíveis

[As seguintes reações adversas deverão ser adicionadas com uma frequência desconhecida]

Problemas hormonais: crescimento de pelos corporais em excesso (especialmente nas mulheres), fraqueza ou desgaste muscular, estrias roxas, tensão arterial alta, menstruação irregular ou ausente, alterações nos níveis de proteínas e de cálcio no corpo, crescimento atrofiado em crianças e adolescentes, inchaço e ganho de peso no corpo e no rosto (Síndrome de Cushing) (consultar secção 2, “Precauções e advertências”).

[Alterações para todas as fórmulas cutâneas apenas]

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

[Deve adicionar-se um aviso nos termos seguintes]

A síndrome de Cushing e/ou supressão adrenal associadas à absorção sistémica de dexametasona cutânea podem ocorrer após o tratamento intensivo ou prolongado de doentes predispostos, designadamente crianças e doentes tratados com inibidores CYP3A4 (incluindo ritonavir). Nestes casos, o tratamento deverá ser progressivamente descontinuado.

- Secção 4.5

[Deve adicionar-se um aviso nos termos seguintes]

Inibidores CYP3A4 (incluindo ritonavir): podem reduzir a clearance de dexametasona, o que poderá resultar em efeitos acrescidos e em supressão adrenal/síndrome de Cushing. O tratamento concomitante deve ser evitado exceto se os benefícios forem superiores ao risco acrescido de efeitos secundários dos corticosteróides sistémicos. Nesse caso, os doentes deverão ser vigiados a fim de se detetarem os efeitos dos corticosteróides sistémicos.

- Secção 4.8

[As seguintes reações adversas deverão ser adicionadas à secção sobre distúrbios endócrinos SOC com frequência desconhecida]

Síndrome de Cushing, supressão adrenal (consultar secção 4.4)

Folheto Informativo

- Secção 2 O que precisa de saber antes de tomar X

Precauções e advertências:

[Deve adicionar-se um aviso nos termos seguintes]

Consulte o seu médico se ocorrer inchaço ou se ganhar peso à volta da cintura e no rosto, uma vez que estas são as primeiras manifestações da síndrome de Cushing. Poderá ocorrer insuficiência da função da glândula adrenal após a interrupção de um tratamento intensivo ou prolongado com o <medicamento>. Consulte o seu médico antes de interromper o tratamento por opção própria. Estes riscos são especialmente importantes em crianças e doentes tratados com o medicamento ritonavir.

Outros medicamentos e X

[Deve adicionar-se um aviso nos termos seguintes]

Consulte o seu médico se estiver a tomar ritonavir, uma vez que este medicamento pode aumentar a quantidade de dexametasona no sangue.

- Secção 4 Eventuais efeitos secundários

[As seguintes reações adversas deverão ser adicionadas com uma frequência desconhecida]

Problemas hormonais: crescimento de pelos corporais em excesso (especialmente nas mulheres), fraqueza ou desgaste muscular, estrias roxas, tensão arterial alta, menstruação irregular ou ausente, alterações nos níveis de proteínas e de cálcio no corpo, crescimento atrofiado em crianças e adolescentes, inchaço e ganho de peso no corpo e no rosto (Síndrome de Cushing) (consultar secção 2, “Precauções e advertências”).

[Alterações para todas as fórmulas orais e parentéricas apenas]

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

[Deve adicionar-se um aviso nos termos seguintes]

Na experiência pós-comercialização, observaram-se situações de síndrome de lise tumoral (SLT) em doentes com doenças hematológicas, após a utilização de dexametasona isoladamente ou em combinação com outros agentes quimioterapêuticos. Os doentes com risco elevado de SLT, tais como doentes com elevado índice proliferativo, elevada carga tumoral e sensibilidade elevada a agentes citotóxicos devem ser rigorosamente vigiados, devendo ser tomadas as devidas precauções.

- Secção 4.8

[As seguintes reações adversas deverão ser adicionadas à secção sobre distúrbios oculares SOC com frequência desconhecida]

Coriorretinopatia

Folheto Informativo

- Secção 2 O que precisa de saber antes de tomar X

Precauções e advertências

Avise o seu médico se tiver seguintes sintomas:

[Deve adicionar-se um aviso nos termos seguintes]

[...]

Sintomas da síndrome de lise tumoral tais como câibras, fraqueza muscular, desorientação, perda de visão, distúrbios respiratórios e falta de ar, se sofrer de doença hematológica.

[...]

- Secção 4 Eventuais efeitos secundários

[As seguintes reações adversas deverão ser adicionadas com uma frequência desconhecida]

[...]

Perturbações visuais, perda de visão

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	<i>20 de outubro de 2016 Procedimento escrito do CMDh</i>
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	<i>4 de dezembro de 2016</i>
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	<i>2 de fevereiro de 2017</i>