

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en Informe de Evaluación del Comité para Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPs) para dexametasona (excepto para los medicamentos autorizados por procedimiento centralizado), las conclusiones científicas son las siguientes:

Tras una revisión acumulada de trastornos de las glándulas adrenales e hipotálamo y de trastornos de la glándula pituitaria, se analizaron 14 casos clínicamente confirmados. Ocho de los casos se observaron en pacientes pediátricos y en dos casos se notificó ritonavir como medicación concomitante sospechosa. En la bibliografía, también, se describe el síndrome de Cushing y la supresión adrenal asociada con el uso prolongado de preparaciones cutáneas y oftálmicas de glucocorticoides, incluyendo dexametasona, en muchos casos en niños. Se sabe que los niños tienen riesgo de sufrir este tipo de reacciones, puesto que la absorción del fármaco puede ser más rápida y la vida media se puede prolongar. Además, como dexametasona se metaboliza por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), la administración concomitante de ritonavir u otros inhibidores del CYP3A4 puede conducir a una elevación de los niveles sistémicos de dexametasona, síndrome de Cushing y supresión del eje adrenal, incluso en situaciones donde la exposición sistémica normalmente sería baja. El PRAC consideró que esta información se debe reflejar en la información del producto de formulaciones oftálmicas y cutáneas de productos que contienen dexametasona. Adicionalmente, de acuerdo con la recomendación de PRAC de septiembre sobre una señal para cobicistat, este inhibidor de CYP3A4 también se debe incluir, como ejemplo, en la información de producto de formulaciones oftálmicas.

Tras una revisión acumulada del síndrome de lisis tumoral aguda, se analizaron siete casos, todos ellos de artículos publicados y en pacientes con neoplasias hematológicas malignas, incluyendo cinco casos en los que dexametasona se notificó como el único medicamento administrado. El PRAC observó que el síndrome de lisis tumoral puede ocurrir espontáneamente; sin embargo, se consideró que esta reacción se debe incluir en la información del producto de formulaciones orales y parenterales de productos que contienen dexametasona, identificando a las poblaciones en riesgo y recomendando un estrecho control y precauciones en esos pacientes.

Tras una revisión acumulada de la coriorretinopatía serosa central (CSCR) asociada con glucocorticosteroides, se analizaron 17 casos con una cronología compatible y sin factores de confusión, incluyendo 13 casos con una retirada positiva. En tres grandes estudios retrospectivos, la prevalencia de la administración exógena de glucocorticoides en pacientes que desarrollan CSCR es inferior al 10% y de aproximadamente el 29% y el 52%, respectivamente, en dos estudios prospectivos. En un estudio de casos y controles se observó que los pacientes con CSCR tienen una mayor prevalencia de uso de corticosteroides que los controles. En bibliografía los glucocorticoides se han notificado como un factor de riesgo para CSCR y se han planteado hipótesis de mecanismos celulares. El PRAC consideró que esta reacción adversa se debe incluir en la información del producto de formulaciones orales y parenterales de productos que contienen dexametasona.

Por lo tanto, en vista de los datos disponibles sobre dexametasona, el PRAC consideró que los cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen dexametasona (excepto de los medicamentos autorizados por procedimiento centralizado) estaban justificados.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para dexametasona (excepto de los medicamentos autorizados por procedimiento centralizado), el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) dexametasona (excepto de los medicamentos autorizados por procedimiento centralizado) no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen dexametasona (excepto de los medicamentos autorizados por procedimiento centralizado) y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el los medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto
(texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado tachado atravesado con barra)

[Modificaciones para todas las formulaciones oftálmicas]

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

[Se debe añadir la siguiente advertencia]

Se puede producir síndrome de Cushing y/o supresión adrenal asociado a la absorción sistémica de dexametasona administrada por vía oftálmica, después de un tratamiento intensivo o continuado a largo plazo en pacientes predispuestos, incluidos niños y pacientes tratados con inhibidores del CYP3A4 (incluyendo ritonavir y cobicistat). En estos casos, el tratamiento se debe interrumpir de forma progresiva.

- Sección 4.5

[Se debe modificar la siguiente advertencia]

~~Se cree que el tratamiento concomitante con Los~~ inhibidores del CYP3A4 (incluyendo medicamentos que contienen ritonavir y cobicistat) ~~aumenta el riesgo de efectos adversos sistémicos.~~ **pueden disminuir el aclaramiento de dexametasona, lo que resulta en un aumento de los efectos y** ~~Se han reportado casos de síndrome de Cushing y supresión adrenal. Se debe evitar esta asociación, a no ser que el beneficio supere al riesgo aumentado de sufrir reacciones adversas sistémicas por corticosteroides, en cuyo caso se debe controlar a los pacientes por las reacciones sistémicas por corticoesteroides.~~

- Sección 4.8

[Se deben añadir las siguientes reacciones adversas en el SOC de Trastornos endocrinos con una frecuencia no conocida]

Síndrome de Cushing, supresión adrenal (ver sección 4.4)

Prospecto

- Sección 2 Qué necesita saber antes de empezar a usar X

Advertencias y precauciones

[Se debe añadir la siguiente advertencia]

Consulte a su médico si sufre hinchazón y aumento de peso alrededor del tronco y en la cara, ya que éstas son, por lo general, las primeras manifestaciones de un síndrome llamado síndrome de Cushing. Se puede producir una supresión de la función de la glándula adrenal tras interrumpir un tratamiento intensivo o a largo plazo con <medicamento>. Consulte a su médico antes de interrumpir el tratamiento por su cuenta. Estos riesgos son especialmente importantes en niños y pacientes tratados con un medicamento llamado ritonavir o cobicistat.

Otros medicamentos y X

[Se debe añadir la siguiente advertencia]

Informe a su médico si está usando ritonavir o cobicistat, ya que puede provocar un aumento de la cantidad de dexametasona en la sangre.

- Sección 4 Posibles efectos adversos

[Se deben añadir las siguientes reacciones adversas con frecuencia no conocida]

Problemas hormonales: crecimiento excesivo de vello corporal (particularmente en las mujeres), debilidad y desgaste muscular, estrías moradas en la piel del cuerpo, aumento de la presión arterial, menstruaciones irregulares o ausentes, cambios en los niveles de proteínas y calcio del cuerpo, retraso en el crecimiento en niños y adolescentes e hinchazón y aumento de peso del cuerpo y la cara (síndrome de Cushing) (ver sección 2, "Advertencias y precauciones").

[Modificaciones para todas las formulaciones cutáneas]

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

[Se debe añadir la siguiente advertencia]

Se puede producir síndrome de Cushing y/o supresión adrenal asociado con la absorción sistémica de dexametasona administrada por vía cutánea después del tratamiento intensivo o continuado a largo plazo en pacientes predispuestos, incluidos niños y pacientes tratados con inhibidores del CYP3A4 (incluyendo ritonavir). En estos casos, el tratamiento se debe interrumpir de forma progresiva.

- Sección 4.5

[Se debe añadir la siguiente advertencia]

Los inhibidores del CYP3A4 (incluyendo ritonavir): pueden disminuir el aclaramiento de la dexametasona, lo que resulta en un aumento de los efectos y síndrome de Cushing/supresión adrenal. Se debe evitar esta asociación a no ser que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas por corticosteroides, en cuyo caso se debe controlar a los pacientes por los reacciones sistémicas por corticoesteroides.

- Sección 4.8

[Se deben añadir las siguientes reacciones adversas en el SOC de Trastornos endocrinos con una frecuencia no conocida]

Síndrome de Cushing, supresión supradrenal (ver sección 4.4)

Prospecto

- Sección 2 Qué necesita saber antes de empezar a usar X

Advertencias y precauciones

[Se debe añadir la siguiente advertencia]

Consulte a su médico si sufre hinchazón y aumento de peso alrededor del tronco y en la cara, ya que éstas son, por lo general, las primeras manifestaciones de un síndrome llamado síndrome de Cushing. Se puede producir una supresión de la función de la glándula adrenal tras interrumpir un tratamiento intensivo o a largo plazo con <medicamento>. Consulte a su médico antes de interrumpir el tratamiento por su cuenta. Estos riesgos son especialmente importantes en niños y pacientes tratados con un medicamento llamado ritonavir.

Otros medicamentos y X

[Se debe añadir la siguiente advertencia]

Informe a su médico si está usando ritonavir, ya que puede provocar un aumento de la cantidad de dexametasona en la sangre.

- Sección 4 Posibles efectos adversos

[Se deben añadir las siguientes reacciones adversas con frecuencia no conocida]

Problemas hormonales: crecimiento excesivo de vello corporal (particularmente en las mujeres), debilidad y desgaste muscular, estrías moradas en la piel del cuerpo, aumento de la presión arterial, menstruaciones irregulares o ausentes, cambios en los niveles de proteínas y calcio del cuerpo, retraso en el crecimiento en niños y adolescentes e hinchazón y aumento de peso del cuerpo y la cara (síndrome de Cushing) (ver sección 2, "Advertencias y precauciones").

[Modificaciones para todas las formulaciones orales]

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

[Se debe añadir la siguiente advertencia]

En la experiencia poscomercialización se ha notificado síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes con proceso hematológico maligno tras el uso de dexametasona sola o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Los pacientes con alto riesgo de STL, como pacientes con alta tasa de proliferación, alta carga tumoral y alta sensibilidad a los agentes citotóxicos, se deben controlar estrechamente y tomar las precauciones apropiadas.

- Sección 4.8

[Se deben añadir las siguientes reacciones adversas en el SOC de Trastornos endocrinos con una frecuencia no conocida]

Coriorretinopatía

Prospecto

- Sección 2 Qué necesita saber antes de empezar a usar X

Advertencias y precauciones

Debe informar a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas:

[Se debe añadir la siguiente advertencia]

[...]

Síntomas del síndrome de lisis tumoral tales como calambres musculares, debilidad muscular, confusión, pérdida o alteración visual y dificultad para respirar, en el caso de que usted sufra proceso hematológico maligno.

[...]

- Sección 4 Posibles efectos adversos

[Se deben añadir los siguientes efectos adversos con frecuencia no conocida]

[...]

Alteraciones visuales, pérdida de visión

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh octubre 2016 Procedimiento escrito
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	4/12/2016
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	2/02/ 2017