

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR) per desametasone (ad eccezione dei prodotti autorizzati con procedura centralizzata) le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Un'analisi cumulativa dei disturbi delle ghiandole surrenali e dei disturbi dell'ipotalamo e della ghiandola pituitaria ha permesso di identificare 14 casi clinicamente confermati. Otto di questi casi sono stati segnalati in pazienti pediatrici e in due di questi casi ritonavir è stato segnalato come farmaco concomitante. Sindrome di Cushing e soppressione surrenalica sono stati segnalati in letteratura, in molti casi in bambini, a seguito di utilizzo prolungato di preparazioni cutanee e oculari di glucocorticoidi incluso il desametasone. È noto che i bambini sono a rischio di questo tipo di eventi dal momento che l'assorbimento del medicinale può essere più rapido e l'emivita può essere prolungata. Inoltre, dal momento che il desametasone viene metabolizzato dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4), la somministrazione concomitante di ritonavir o di altri inibitori del CYP3A4 può determinare elevati livelli sistemici di desametasone, sindrome di Cushing e soppressione dell'asse surrenalico anche in situazioni dove l'esposizione sistemica sarebbe normalmente bassa. Il Comitato per la Valutazione dei Rischi in Farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) ritiene che questa informazione dovrebbe essere riportata sulle Informazioni del Prodotto delle formulazioni oculari e cutanee di prodotti contenenti desametasone. Inoltre, in linea con le raccomandazioni del PRAC di settembre su una segnalazione per cobicistat, questo inibitore del CYP3A4 dovrebbe anche essere incluso come esempio nelle Informazioni di Prodotto delle formulazioni oculari.

Un'analisi cumulativa dei casi di sindrome da lisi tumorale acuta ha permesso di identificare sette casi, tutti da articoli pubblicati e in pazienti con neoplasie ematologiche, che comprendono cinque casi in cui è stato segnalato che il desametasone era l'unico prodotto medicinale somministrato. Il PRAC ha evidenziato che la sindrome da lisi tumorale acuta può verificarsi spontaneamente; comunque, si è ritenuto opportuno includere questa informazione nelle Informazioni del Prodotto di formulazioni orali e parenterali di prodotti contenenti desametasone, identificando le popolazioni a rischio e raccomandando un attento monitoraggio e precauzioni in questi pazienti.

Un'analisi cumulativa dei casi di corioretinopatia sierosa centrale (CSCR) con glucocorticosteroidi ha permesso di identificare 17 casi con una cronologia compatibile e nessun fattore di confondimento, compresi 13 casi con una sospensione del farmaco positiva. La percentuale di somministrazione esogena di glucocorticoidi in pazienti che sviluppano CSCR è stata riportata in tre studi retrospettivi come inferiore al 10% e in due studi prospettici di circa il 29% e il 52% rispettivamente. In uno studio caso-controllo è stato osservato che i pazienti con CSCR hanno una maggiore prevalenza di utilizzo dei corticosteroidi rispetto ai controlli. I glucocorticoidi sono stati riportati in letteratura come fattori di rischio per la CSCR ed è stato ipotizzato un meccanismo cellulare. Il PRAC ritiene che questo evento avverso dovrebbe essere incluso nelle Informazioni di Prodotto delle formulazioni orali e parenterali dei prodotti contenenti desametasone.

Quindi, sulla base dei dati disponibili relativi al desametasone, il PRAC ritiene che le modifiche alle Informazioni di Prodotto dei prodotti medicinali contenenti desametasone (ad eccezione dei prodotti autorizzati con procedura centralizzata) siano state garantite.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su desametasone (ad eccezione dei prodotti autorizzati con procedura centralizzata) il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei prodotti medicinali contenenti desametasone sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Di conseguenza, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio relative a altri medicinali contenenti desametasone (ad eccezione dei prodotti autorizzati con procedura centralizzata), attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)>

[Modifiche solo per tutte le formulazioni oculari]

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

[Dovrebbe essere aggiunta un'avvertenza come indicato di seguito]

Sindrome di Cushing e/o soppressione surrenalica associate con l'assorbimento sistemico di desametasone oculare possono verificarsi dopo terapia intensiva o continuata per lunghi periodi in pazienti predisposti, compresi bambini e pazienti trattati con inibitori del CYP3A4 (compresi ritonavir e cobicistat). In questi casi, il trattamento dovrebbe essere sospeso progressivamente.

- Paragrafo 4.5

[Dovrebbe essere modificata un'avvertenza come indicato di seguito]

~~Si ritiene che il trattamento concomitante con~~ **Gli** inibitori del CYP3A4 (compresi prodotti contenenti **ritonavir e cobicistat**) ~~aumentano il rischio di effetti collaterali sistemici~~ **possono diminuire la clearance del desametasone con conseguente aumento degli effetti e della** ~~Sono stati segnalati casi di sindrome di Cushing e di soppressione surrenalica/~~**sindrome di Cushing**. La combinazione dovrebbe essere evitata a meno che il beneficio non superi il rischio degli effetti collaterali sistemici dei corticosteroidi, in questo caso i pazienti dovrebbero essere monitorati per gli effetti sistemici dei corticosteroidi.

- Paragrafo 4.8

[Le seguenti reazioni avverse dovrebbero essere aggiunte nella sezione relativa ai SOC disturbi endocrini con una frequenza non nota]

Sindrome di Cushing, soppressione surrenalica (vedere paragrafo 4.4)

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2 Cosa deve sapere prima di prendere X

Avvertenze e precauzioni:

[Dovrebbe essere aggiunta un'avvertenza come indicato di seguito]

Si rivolga al medico se sente gonfiore e accumulo di peso intorno al tronco e sul viso dal momento che queste sono di solito le prime manifestazioni di una sindrome chiamata sindrome di Cushing. La soppressione della funzione delle ghiandole surrenali può svilupparsi dopo l'interruzione di un trattamento prolungato o intensivo con il <prodotto>. Si rivolga al medico prima di interrompere il trattamento da solo. Questi rischi sono importanti soprattutto nei bambini e nei pazienti trattati con un medicinale chiamato ritonavir o cobicistat.

Altri medicinali e X

[Dovrebbe essere aggiunta un'avvertenza come indicato di seguito]

Si rivolga al medico se sta usando ritonavir o cobicistat, perchè possono aumentare il livello di desametasone nel sangue.

- Paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati

[Dovrebbero essere aggiunte le seguenti reazioni avverse con una frequenza non nota]

Problemi ormonali: aumento della crescita di peli sul corpo (soprattutto nelle donne), debolezza e atrofia muscolare, smagliature viola sulla pelle del corpo, aumento della pressione sanguigna, ciclo irregolare o mancante, modifiche dei livelli di proteine e calcio nel corpo, crescita ritardata nei bambini e negli adolescenti e gonfiore e aumento di peso del corpo e del viso (chiamata “sindrome di Cushing”) (vedere paragrafo 2, “Avvertenze e precauzioni”).

[Modifiche solo per tutte le formulazioni cutanee]

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

[Dovrebbe essere aggiunta un'avvertenza come indicato di seguito]

La sindrome di Cushing e/o la soppressione surrenalica associate con l'assorbimento sistemico di desametasone cutaneo possono verificarsi dopo terapia intensiva o continuata per lunfo periodo in pazienrti predisposti, compresi i bambini ed i pazienti trattati con inibitori del CYP3A4 (compreso ritonavir). In questi casi, il trattamento dovrebbe essere progressivamente sospeso.

- Paragrafo 4.5

[Dovrebbe essere aggiunta un'avvertenza come indicato di seguito]

Gli inibitori del CYP3A4 (compreso ritonavir) possono diminuire la clearance del desametasone, determinando un aumento degli effetti e soppressione surrenalica/sindrome di Cushing. La combinazione dovrebbe essere evitata a meno che il beneficio non superi l'aumento dei rischi di effetti collaterali sistemici dei corticosteroidi, in questo caso i pazienti dovrebbero essere monitorati per gli effetti sistemici dei corticosteroidi.

- Paragrafo 4.8

[Le seguenti reazioni avverse dovrebbero essere aggiunte nella sezione relativa ai SOC disturbi endocrini con una frequenza non nota]

Sindrome di Cushing, soppressione surrenalica (vedere paragrafo 4.4)

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2 Cosa deve sapere prima di prendere X

Avvertenze e precauzioni:

[Dovrebbe essere aggiunta un'avvertenza come indicato di seguito]

Si rivolga al medico se sente gonfiore e accumulo di peso intorno al tronco e sul viso dal momento che queste sono di solito le prime manifestazioni di una sindrome chiamata sindrome di Cushing. La soppressione della funzione delle ghiandole surrenali può svilupparsi dopo l'interruzione di un trattamento prolungato o intensivo con il <prodotto>. Si rivolga al medico prima di interrompere il trattamento da solo. Questi rischi sono importanti soprattutto nei bambini e nei pazienti trattati con un medicinale chiamato ritonavir

Altri medicinali e X

[Dovrebbe essere aggiunta un'avvertenza come indicato di seguito]

Si rivolga al medico se sta usando ritonavir o cobicistat, perchè possono aumentare il livello di desametasone nel sangue.

- Paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati

[Dovrebbero essere aggiunte le seguenti reazioni avverse con una frequenza non nota]

Problemi ormonali: aumento della crescita di peli sul corpo (soprattutto nelle donne), debolezza e atrofia muscolare, smagliature viola sulla pelle del corpo, aumento della pressione sanguigna, ciclo irregolare o mancante, modifiche dei livelli di proteine e calcio nel corpo, crescita ritardata nei bambini e negli adolescenti e gonfiore e aumento di peso del corpo e del viso (chiamata “sindrome di Cushing”) (vedere paragrafo 2, “Avvertenze e precauzioni”).

[Modifiche solo per tutte le formulazioni orali e parenterali]

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

[Dovrebbe essere aggiunta un'avvertenza come indicato di seguito]

Nell'esperienza post marketing è stata segnalata la sindrome da lisi tumorale (TLS) in pazienti con neoplasie ematologiche a seguito dell'uso di desametasone da solo o in combinazione con altri agenti chemioterapici. Pazienti ad elevato rischio di TLS, come pazienti con alto tasso di proliferazione, alto carico tumorale, e alta sensibilità agli agenti citotossici, dovrebbero essere attentamente monitorati e dovrebbero essere intraprese le precauzioni appropriate.

- Paragrafo 4.8

[Le seguenti reazioni avverse dovrebbero essere aggiunte nella sezione relativa ai SOC disturbi oculari con una frequenza non nota]

Corioretinopatia

Foglietto illustrativo

- Paragrafo 2 Cosa deve sapere prima di prendere X

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico se ha uno dei seguenti:

[Dovrebbe essere aggiunta un'avvertenza come indicato di seguito]

[.....]

Sintomi di sindrome da lisi tumorale come crampi muscolari, debolezza muscolare, confusione, perdita o disturbi della vista e respiro corto, in caso lei soffra di neoplasie ematologiche.

[.....]

- Paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati

[Dovrebbero essere aggiunte le seguenti reazioni avverse con una frequenza non nota]

[.....]

Disturbi della vista, perdita della vista

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	20 ottobre 2016 procedura scritta del CMDh
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	4 dicembre 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	2 febbraio 2017