

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal dexamethasone (minbarra prodotti awtorizzati b'mod ċentrali), il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Analizi kumulattiva ta' disturbi fil-glandola adrenali u disturbi tal-ipotalamu u tal-glandola pitwitarja sabet 14-il każ ikkonfermat b'mod mediku. Tmienja minn dawn il-każijiet ġew irrappurtati f'pazjenti pedjatriċi u ritonavir kien irrappurtat bħala medikazzjoni ko-issuspettata f'żewġ każijiet. Is-sindrome ta' Cushing u soppressjoni adrenali kienu rrappurtati wkoll fil-letteratura b'użu fit-tul, fit-tfal f'hafna każijiet, ta' preparazzjonijiet għall-ġilda u għall-ġhajnejn ta' glukokortikoidi inkluż dexamethasone. It-tfal huma magħrufa li għandhom riskju ta' dan it-tip ta' avvenimenti għax assorbiment tal-medicina jista' jkun aktar mgħagħel u l-half-life tista' tiġi mtawwla. Barra dan, peress li dexamethasone huwa metabolizzat permezz taċ-ċitokromju P450 3A4 (CYP3A4), l-ghoti fl-istess waqt ta' ritonavir jew ta' inibituri oħrajn ta' CYP3A4 jista' jwassal għal livelli sistemiċi ta' Dexamethasone elevati, is-sindrome ta' Cushing u soppressjoni tal-assi adrenali anke f'sitwazzjonijiet fejn l-esponiment sistemiku normalment ikun baxx. Il-PRAC ikkunsidra li din l-informazzjoni għandha tiġi riflessa fl-informazzjoni tal-prodott ta' formulazzjonijiet għall-ġhajnejn u għall-ġilda ta' prodotti li fihom dexamethasone. Barra dan, b'konformità mar-rakkomandazzjoni tal-PRAC ta' Settembru minhabba sinjal għal cobicistat, dan l-inibitur ta' CYP3A4 ukoll għandu jiġi inklużi bħala eżempju fl-informazzjoni tal-prodott ta' formulazzjonijiet għall-ġhajnejn.

Analizi kumulattiva ta' sindrome akuta tal-lisi tat-tumur sabet seba' każijiet, kollha minn artikolu ppubblikat u f'pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi, inklużi hames każijiet fejn dexamethasone kien irrappurtat bħala l-uniku prodott medicinali mogħti. Il-PRAC innota li s-sindrome tal-lisi tat-tumur tista' ssehh b'mod spontanju; madankollu, kien ikkunsidrat li din l-informazzjoni għandha tkun inkluża fl-informazzjoni tal-prodott ta' formulazzjonijiet orali u parenterali ta' prodotti li fihom dexamethasone, tidentifika popolazzjonijiet li jinsabu f'riskju u tirrakkomanda monitoraġġ mill-viċin u prekawzjonijiet f'dawn il-pazjenti.

Analizi kumulattiva ta' korjoretinopatija seruża ċentrali (CSCR - *central serous chorioretinopathy*) ikkawżata minn glukokortikosteroidi sabet 17-il każ bi kronoloġija kompatibbli u bl-ebda fattur li jfixxkel, inklużi 13-il każ b'*dechallenge* pożittiv. Il-prevalenza ta' għoti esoġenu ta' glukokortikoidi f'pazjenti li jżviluppaw CSCR giet irrappurtata bħala li hija inqas minn 10% fi tliet studji retrospettivi kbar, u f'żewġ studji prospettivi bħala madwar 29% u 52%, rispettivament. Fi studju wiehied fejn il-każijiet ġew imqabbbla ma' kontrolli ġie osservat li pazjenti b'CSCR kellhom prevalenza oghla ta' użu ta' kortikosteroidi mill-kontrolli. Glukokortikoidi ġew irrappurtati fil-letteratura bħala fattur ta' riskju għall-CSCR u ġew ipotizzati mekkanizmi ċellulari. Il-PRAC qies li dan l-avveniment avvers għandu jiġi inkluż fl-informazzjoni tal-prodott ta' formulazzjonijiet orali u parenterali ta' prodotti li jkun fihom dexamethasone.

Għalhekk, fid-dawl tad-dejta disponibbli rigward dexamethasone, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti medicinali li fihom dexamethasone (minbarra prodotti awtorizzati b'mod ċentrali), kienu ġġustifikati.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbazi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal dexamethasone (minbarra prodotti awtorizzati b'mod ċentrali), is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) medicinali li fih/fihom dexamethasone (minbarra prodotti awtorizzati b'mod ċentrali) mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti taht l-iskop ta' din il-valutazzjoni wadanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti

medicinali addizzjonali li fihom dexamethasone (minbarra prodotti awtorizzati b'mod ċentrali) huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma suġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-**Informazzjoni dwar il-Prodott** (test gdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imhassar huwa ~~ingassat~~)>

[Emendi għall-formulazzjonijiet għall-ghajnejn kollha biss]

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.4

[Twissija għandha tiġi miżjuda kif ġej]

Is-sindrome ta' Cushing u/jew soppressjoni adrenali assoċjati mal-assorbiment sistemiku ta' dexamethasone mogħti fl-ghajnejn jistgħu jsehhu wara terapija kontinwa intensiva jew fit-tul f'pazjenti predisposti, inklużi tfal u pazjenti ttrattati b'inibituri ta' CYP3A4 (inklużi ritonavir u cobicistat). F'dawn il-każijiet, it-trattament għandu jitwaqqaf b'mod progressiv.

- Sezzjoni 4.5

[It-twissija għandha tiġi emendata kif ġej]

Trattament fl-istess waqt b'inibituri ta' CYP3A4 (inklużi prodotti li fihom **ritonavir u cobicistat**); huwa mistenni li jżid ir-riskju ta' effetti sekondarji sistemici. Każijiet tas-sindrome ta' Cushing **jistgħu jnaqqsu t-tnehhija ta' dexamethasone u jwasslu għal żieda fl-effetti** u soppressjoni adrenali/**sindrome ta' Cushing** kienu rrapportati. Il-kombinazzjoni għandha tiġi evitata sakemm il-benefiċċju ma jkunx akbar miż-żieda fir-riskju ta' effetti sekondarji sistemici tal-kortikosteroidi, u f'dan il-każ il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal effetti sistemici tal-kortikosteroidi.

- Sezzjoni 4.8

[Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom ikunu miżjuda taħt l-SOC Disturbi fis-sistema endokrinarja bi frekwenza mhux magħrufa]

Sindrome ta' Cushing, soppressjoni adrenali (ara sezzjoni 4.4)

Fuljett ta' Tagħrif

- Sezzjoni 2 X'għandek tkun taf qabel ma tiehu X

Twissijiet u prekawzzjonijiet:

[Twissija għandha tiġi miżjuda kif ġej]

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok nefha u żieda fil-piż madwar it-tronk u fil-wiċċ billi generalment dawn huma l-ewwel manifestazzjonijiet ta' sindrome msejjaħ is-sindrome ta' Cushing. Soppressjoni tal-funzjoni tal-glandola adrenali tista' tiżviluppa wara li jitwaqqaf trattament fit-tul jew intensiv bi <prodott>. Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma twaqqaf it-trattament wahdek. Dawn ir-riskji huma importanti speċjalment fit-tfal u f'pazjenti ttrattati b'medicina msejjaħ ritonavir jew cobicistat.

Mediċini oħra u X

[Twissija għandha tiġi miżjuda kif ġej]

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża ritonavir jew cobicistat, għax dan jista' jżid l-ammont ta' dexamethasone fid-demm

- Sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli

[Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom ikunu miżjuda bi frekwenza mhux magħrufa]

Problemi tal-ormoni: tkabbir ta' xaghar tal-ġisem żejjed (speċjalment fin-nisa), dghjufija fil-muskoli u irquqija, stretch marks vjola fuq il-ġilda tal-ġisem, żieda fil-pressure points tad-demm, mestrwazzjoni irregolari jew nieqsa, bidliet fil-livelli ta' proteina u kalċju fil-ġisem tiegħek, tkabbir imnaqqas fi tfal u adolexxenti u nefha u żieda fil-piż tal-ġisem u l-wieċ (imsejha 'sindrome ta' Cushing') (ara sezzjoni 2, "Twissijiet u prekawzjonijiet").

[Emendi għall-formulazzjonijiet għall-ġilda kollha biss]

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.4

[Twissija għandha tiġi miżjuda kif ġej]

Is-sindrome ta' Cushing u/jew soppressjoni adrenalni assoċjati mal-assorbiment sistemiku ta' dexamethasone għall-ġilda jistgħu jsehhu wara terapija kontinwa intensiva jew fit-tul f'pazjenti predisposti, inklużi tfal u pazjenti ttrattati b'inibituri ta' CYP3A4 (inkluż ritonavir). F'dawn il-każijiet, it-trattament għandu jitwaqqaf b'mod progressiv.

- Sezzjoni 4.5

[Twissija għandha tiġi miżjuda kif ġej]

Inibituri ta' CYP3A4 (inkluż ritonavir): jistgħu jnaqqsu t-tnehhija ta' dexamethasone u jwasslu għal żieda fl-effetti u soppressjoni adrenalni/sindrome ta' Cushing. Il-kombinazzjoni għandha tiġi evitata sakemm il-benefiċċju ma jkunx akbar miż-żieda fir-riskju ta' effetti sekondarji sistemici tal-kortikosteroidi, u f'dan il-każ il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal effetti sistemici tal-kortikosteroidi.

- Sezzjoni 4.8

[Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom ikunu miżjuda taħt l-SOC Disturbi fis-sistema endokrinarja bi frekwenza mhux magħrufa]

Sindrome ta' Cushing, soppressjoni adrenalni (ara sezzjoni 4.4)

Fuljett ta' Tagħrif

- Sezzjoni 2 X'għandek tkun taf qabel ma tiehu X

Twissijiet u prekawzjonijiet:

[Twissija għandha tiġi miżjuda kif ġej]

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok nefha u żieda fil-piż madwar it-tronk u fil-wieċ billi ġeneralment dawn huma l-ewwel manifestazzjonijiet ta' sindrome msejjaħ is-sindrome ta' Cushing. Soppressjoni tal-funzjoni tal-glandola adrenalni tista' tiżviluppa wara li jitwaqqaf trattament fit-tul jew intensiv bi <prodott>. Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma twaqqaf it-trattament wahdek. Dawn ir-riskji huma importanti speċjalment fit-tfal u f'pazjenti ttrattati b'medicina msejjaħ ritonavir.

Mediċini oħra u X

[Twissija għandha tiġi miżjuda kif ġej]

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża ritonavir, għax dan jista' jżid l-ammont ta' dexamethasone fid-demm

- Sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli

[Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom ikunu miżjuda bi frekwenza mhux magħrufa]

Problemi tal-ormoni: tkabbir ta' xaghar tal-ġisem żejjed (speċjalment fin-nisa), dghjufija fil-muskoli u irquqija, stretch marks vjola fuq il-ġilda tal-ġisem, żieda fil-pressjoni tad-demm, mestrwazzjoni irregolari jew nieqsa, bidliet fil-livelli ta' proteina u kalċju fil-ġisem tiegħek, tkabbir imnaqqas fi tfal u adolexxenti u nefha u żieda fil-piż tal-ġisem u l-wiċċ (imsejha 'sindrome ta' Cushing') (ara sezzjoni 2, "Twissijiet u prekawzjonijiet").

[Emendi għall-formulazzjonijiet orali u parenterali kollha biss]

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.4

[Twissija għandha tiġi miżjuda kif ġej]

Fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq is-sindrome tal-lisi tat-tumur (TLS - tumour lysis syndrome) kienet irrappurtata f'pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi wara l-użu ta' dexamethasone waħdu jew flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi ohra. Pazjent li għandhom riskju għoli ta' TLS, bhal pazjenti b'rata proliferattiva għolja, piż ta' tumur għoli, u sensittività għolja għal sustanzi ċitotossiċi, għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u għandha tittiehed prekawzjoni xierqa.

- Sezzjoni 4.8

[Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom ikunu miżjuda taħt l-SOC Disturbi fl-għajnejn bi frekwenza mhux magħrufa]

Korjoretinopatija

Fuljett ta' Taghrif

- Sezzjoni 2 X'għandek tkun taf qabel ma tiehu X

Twissijiet u prekawzjonijiet:

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi wiehed minn dawn li ġejjin:

[Twissija għandha tiġi miżjuda kif ġej]

[...]

Sintomi tas-sindrome tal-lisi tat-tumur bhall-bughawwieġ fil-muskoli, dghjufija fil-muskoli, konfużjoni, telf jew disturbi fil-vista u qtugħ ta' nifs, f'każ li tbat minn tumur ematoloġiku malinn.

[...]

- Sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli

[Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom ikunu miżjuda bi frekwenza mhux magħrufa]

[...]

Disturbi fil-vista, telf tal-vista

Anness III

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	20 ta' Ottubru 2016 Proċedura bil-miktub tas-CMDh
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	4 ta' Diċembru 2016
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq):	2 ta' Frar 2017