

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere
pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru dexametazonă, concluziile științifice sunt următoarele:

O analiză cumulată a tulburărilor glandelor suprarenale și a tulburărilor hipotalamusului și glandei hipofize a identificat 14 cazuri confirmate din punct de vedere medical. Opt dintre cazuri au fost raportate la pacienți copii și adolescenți și ritonavir a fost raportat ca medicament co-suspectat în două cazuri. De asemenea, în literatura de specialitate, sindromul Cushing și supresia glandelor suprarenale au fost raportate la copii, în asociere cu utilizarea prelungită, în multe cazuri, a medicamentelor cu administrare cutanată și oftalmică care conțin corticosteroizi, inclusiv dexametazonă. În cazul copiilor, se cunoaște faptul că prezintă un risc de apariție a acestui tip de evenimente, deoarece absorbția poate fi mai rapidă și timpul de înjumătățire plasmatică poate fi prelungit. Mai mult, deoarece dexametazona este metabolizată prin intermediul citocromului P450 3A4 (CYP3A4), administrarea concomitentă cu ritonavir sau cu alți inhibitori ai CYP3A4 poate duce la concentrații plasmatice crescute ale dexametazonei, apariția sindromului Cushing și supresia axei suprarenale, chiar și în situații în care expunerea sistemică ar fi, în mod normal, foarte mică. PRAC a considerat că aceste informații trebuie să se reflecte în informațiile produsului pentru formele farmaceutice cu administrare oftalmică și cutanată ale medicamentelor care conțin dexametazonă. Suplimentar, în conformitate cu recomandarea PRAC din septembrie, privind un semnal pentru cobicistat, acest inhibitor al CYP3A4 trebuie inclus, de asemenea, ca exemplu în informațiile privind produsul ale formele farmaceutice cu administrare oftalmică.

O analiză cumulată a sindromului lizei tumorale a identificat șapte cazuri, toate din articole publicate și la pacienții cu neoplazii hematologice, inclusiv cinci cazuri în care dexametazona a fost raportată ca fiind singurul medicament administrat. PRAC a notat faptul că sindromul lizei tumorale poate apărea spontan; totuși, s-a considerat că aceste informații trebuie incluse în informațiile privind produsul pentru formele farmaceutice cu administrare orală și parenterală ale medicamentelor care conțin dexametazonă, cu identificarea populațiilor cu risc și cu recomandarea monitorizării atente și a instituirii de măsuri de precauție la acești pacienți.

O analiză cumulată cu privire la corioretinopatia seroasă centrală (CRSC) în cazul administrării de corticosteroizi a identificat 17 cazuri cu o cronologie compatibilă și fără factori care să creeze confuzie, inclusiv 13 cazuri cu întrerupere a tratamentului, cu rezultate pozitive. Prevalența administrării exogene a corticosteroizilor la pacienții care dezvoltă CRSC a fost raportată ca fiind sub 10%, în trei studii retrospective mari și în două studii prospective, la aproximativ 29%, respectiv 52%. Într-un studiu cu substanță de control, s-a observat că prevalența pacienților cu CRSC este mai mare în grupul cu utilizare de corticosteroizi, comparativ cu cea din grupul cu utilizare de substanță de control. În literatură, corticosteroizii au fost raportați ca factor de risc pentru CRSC și s-au emis ipoteze privind mecanisme celulare. PRAC a considerat că acest eveniment advers trebuie inclus în informațiile privind produsul pentru formele farmaceutice cu administrare orală și parenterală ale medicamentelor care conțin dexametazonă.

Prin urmare, luând în considerare datele disponibile privind dexametazona, PRAC a considerat că sunt necesare modificări ale informațiilor medicamentelor care conțin dexametazonă (în afara medicamentelor autorizate centralizat).

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru dexametazonă (în afara medicamentelor autorizate centralizat), CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin

dexametazonă (separat față de medicamentelor autorizate centralizat l) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin dexametazonă (în afara medicamentelor autorizate centralizat) sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

<Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este ~~tăiat~~)>

<Rezumatul caracteristicilor produsului>

- Pct. 4.4 [Trebuie adăugată o avertizare după cum urmează]

Sindromul Cushing și/sau supresia glandelor suprarenale asociate cu absorbția sistemică a dexametazonei cu administrare oftalmică pot apărea după tratamentul continuu, intensiv sau de lungă durată, la pacienții predispuși, incluzând copii, adolescenți și pacienți tratați cu inhibitori ai CYP3A4 (inclusiv ritonavir și cobicistat). În aceste cazuri, tratamentul trebuie întrerupt progresiv, în mod treptat, prin scăderea treptată a dozelor.

- Pct. 4.5

[Trebuie adăugată o avertizare după cum urmează]

Administrarea concomitentă cu Inhibitori ai CYP3A4 (inclusiv **ritonavir și** ~~produse care conțin cobicistat~~); se anticipează că va crește riscul apariției efectelor adverse sistemice. Au fost raportate cazuri de sindromul Cushing **pot scădea clearance-ul dexametazonei, ceea ce duce la efecte crescute** și supresie a funcției glandelor suprarenale/**sindrom Cushing**. Administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiile depășesc riscul crescut de apariție a reacțiilor adverse sistemice induse de corticosteroizi, caz în care pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea efectelor corticosteroide sistemice.

- Pct. 4.8

[Trebuie adăugate următoarele reacții adverse la Tulburări endocrine, cu frecvența „necunoscută”]

Sindrom Cushing, supresie a glandelor suprarenale (vezi pct. 4.4)

<Prospect>

- Pct. 2 Ce trebuie să știți înainte de a utiliza X

Atenționări și precauții:

[Trebuie adăugată o avertizare după cum urmează]

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați umflare și creștere în greutate în zona trunchiului și a feței, deoarece acestea sunt, de obicei, primele manifestări ale unui sindrom numit sindromul Cushing. Supresia funcției glandelor suprarenale poate apărea după oprirea tratamentului de lungă durată sau intensiv cu <denumirea produsului>. Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a întrerupe tratamentul pe cont propriu. Aceste riscuri sunt importante mai ales la copii, adolescenți și la pacienții tratați cu un medicament numit ritonavir sau cobicistat.

X împreună cu alte medicamente

[Trebuie adăugată o avertizare după cum urmează]

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați ritonavir sau cobicistat, deoarece acestea cresc cantitatea de dexametazonă din sânge

- Pct. 4 Reacții adverse posibile

[Trebuie adăugate următoarele reacții adverse, cu frecvența „necunoscută”]

Probleme hormonale: creștere a părului pe corp (mai ales la femei), slăbiciune și atrofiere a mușchilor, pete purpurii pe piele, tensiune arterială mare, menstruații neregulate sau absente,

modificări ale concentrațiilor de proteine și calciu din sânge, oprire a creșterii la copii și adolescenți și umflare și creștere în greutate la nivelul corpului și fetei (numit „sindromul Cushing”) (vezi pct. 2, „Avertizări și precauții”).

[Modificări doar pentru toate formele farmaceutice cu administrare cutanată]

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

[Trebuie adăugată o avertizare după cum urmează]

Sindromul Cushing și/sau supresia glandelor suprarenale asociate cu absorbția sistemică a dexametazonei cu administrare cutanată pot apărea după tratamentul continuu, intensiv sau de lungă durată, la pacienții predispuși, incluzând copii, adolescenți și pacienți tratați cu inhibitori ai CYP3A4 (inclusiv ritonavir și cobicistat). În aceste cazuri, tratamentul trebuie întrerupt progresiv în mod treptat., prin scăderea treptată a dozelor.

- Pct. 4.5

[Trebuie adăugată o avertizare după cum urmează]

Inhibitori ai CYP3A4 (inclusiv ritonavir): pot scădea clearance-ul dexametazonei, ceea ce duce la efecte crescute și supresie a funcției glandelor suprarenale/sindrom Cushing. Administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiile depășesc riscul crescut de apariție a efectelor adverse sistemice induse corticosteroizi, caz în care pacienții trebuie monitorizați pentru a se depista efectele corticosteroide sistemice.

- Pct. 4.8

[Trebuie adăugate următoarele reacții adverse la „Tulburări endocrine”, cu frecvența „necunoscută”]

Sindrom Cushing, supresie a glandelor suprarenale (vezi pct. 4.4)

Prospect

- Pct. 2 Ce trebuie să știți înainte de a utiliza X

Atenționări și precauții:

[Trebuie adăugată o avertizare după cum urmează]

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați umflare și creștere în greutate în zona trunchiului și a fetei, deoarece acestea sunt, de obicei, primele manifestări ale unui sindrom numit sindromul Cushing. Supresia funcției glandelor suprarenale poate apărea după oprirea tratamentului de lungă durată sau intensiv cu <denumirea produsului>. Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a întrerupe tratamentul pe cont propriu. Aceste riscuri sunt importante mai ales la copii, adolescenți și la pacienții tratați cu un medicament numit ritonavir.

X împreună cu alte medicamente

[Trebuie adăugată o avertizare după cum urmează]

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați ritonavir sau cobicistat, deoarece acestea cresc cantitatea de dexametazonă din sânge.

- Pct. 4 Reacții adverse posibile

[Trebuie adăugate următoarele reacții adverse, cu frecvența „necunoscută”]

Probleme hormonale: creștere a părului pe corp (mai ales la femei), slăbiciune și atrofiere a mușchilor, pete purpurii pe piele, tensiune arterială mare, menstruații neregulate sau absente,

modificări ale concentrațiilor de proteine și calciu din sânge, oprire a creșterii la copii și adolescenți și umflare și creștere în greutate la nivelul corpului și fetei (numit „sindromul Cushing”) (vezi pct. 2, „Avertizări și precauții”)

[Modificări doar pentru toate formele farmaceutice cu administrare orală și parenterală]

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

[Trebuie adăugată o avertizare după cum urmează]

În experiența de după punerea pe piață, a fost raportat sindromul lizei tumorale (SLT) la pacienții cu neoplazii hematologice după utilizarea dexametazonei în monoterapie sau în asociere cu alte substanțe chemoterapeutice. Pacienții cu risc crescut de apariție a SLT, cum sunt pacienții cu o rată proliferativă crescută, încărcare tumorală ridicată și hipersensibilitate la substanțe citotoxice, trebuie monitorizați cu atenție și trebuie luate măsurile adecvate de precauție.

- Pct. 4.8

[Trebuie adăugate următoarele reacții adverse la „Tulburări oculare”, cu frecvența „necunoscută”]

Corioretinopatie

prospect

- Pct. 2 Ce trebuie să știți înainte de a utiliza X

Atenționări și precauții:

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele:

[Trebuie adăugată o avertizare după cum urmează]

[...]

Simptome ale sindromului lizei tumorale, cum sunt crampe și slăbiciune la nivelul mușchilor, confuzie, pierdere a vederii sau tulburări de vedere și dificultăți la respirație în cazul în care aveți cancer al sângelui.

[...]

- Pct. 4 Reacții adverse posibile

[Trebuie adăugate următoarele reacții adverse la „Tulburări oculare”, cu frecvența „necunoscută”]

[...]

Tulburări de vedere, pierdere a vederii

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Procedura scrisă CMDh din 20 octombrie 2016
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	4 decembrie 2016
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	2 februarie 2017