

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Clobetasol wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten über die missbräuchliche Anwendung über einen längeren Zeitraum, über nekrotisierende Faszitis, Kaposi-Sarkom und Osteonekrose aus der Literatur und aus der Spontanberichterstattung einschließlich einiger Fälle, die einen engen zeitlichen Zusammenhang und eine positive Dechallenge aufwiesen, sowie angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus, ist der federführende Mitgliedsstaat des PRAC der Auffassung:

- dass das Risiko des Auftretens schwerer Infektionen (einschließlich nekrotisierender Faszitis) und einer systemischen Immunsuppression (die manchmal zu reversiblen Kaposi-Sarkom-Läsionen führt), wenn Clobetasolpropionat mit anderen, die Immunfunktion beeinflussenden Arzneimitteln kombiniert wird, in die Warnhinweise der Produktinformation aufzunehmen ist;
- dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Clobetasolpropionat und Osteonekrose zumindest wahrscheinlich ist, wenn Clobetasol in höheren als den empfohlenen Dosierungen oder über einen längeren Zeitraum als empfohlen angewendet wurde und dass ein Warnhinweis über diese unerwünschte Wirkung in die Produktinformation aufzunehmen ist;
- dass eine missbräuchliche Anwendung über einen längeren Zeitraum häufig vorkommt und bei Clobetasolpropionat problematisch ist und dass die (weiterhin gültigen) Empfehlungen im Abschnitt Dosierung der Produktinformation durch Fettdruck/Umrandung zu Beginn des Abschnitts besser hervorgehoben werden sollen.

Der federführende Mitgliedsstaat des PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (und entsprechende Abschnitte in der Packungsbeilage) aller Arzneimittel, die Clobetasolpropionat enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Clobetasol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Clobetasol enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Clobetasol enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.2

Der folgende Warnhinweis soll fett gedruckt und umrandet zu Beginn von Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen werden. Er fasst die bereits im Abschnitt 4.2 aufgeführte Information zusammen, um die Kernaussage zur empfohlenen Anwendung von Clobetasol hervorzuheben.

Clobetasolpropionat gehört zur am stärksten wirksamen Klasse topischer Corticosteroide (Gruppe IV) und eine verlängerte Anwendung kann zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4). Falls eine Behandlung mit einem lokal wirksamen Corticosteroid über [X] Wochen *[anzupassen an die empfohlene maximale Behandlungsdauer in der Fachinformation]* hinaus klinisch gerechtfertigt ist, soll ein weniger stark wirksames Corticosteroid-Präparat in Erwägung gezogen werden. Wiederholte, aber kurzzeitige Anwendungen von Clobetasolpropionat, können zur Kontrolle von Exazerbationen eingesetzt werden (Einzelheiten siehe unten).

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis bezüglich Osteonekrose, schwerwiegender Infektionen und Immunsuppression soll wie folgt aufgenommen werden:

Fälle von Osteonekrose, schweren Infektionen (einschließlich nekrotisierender Faszitis) und systemischer Immunsuppression (welche manchmal zu reversiblen Kaposi-Sarkom-Läsionen führt) wurden bei Langzeitanwendung von Clobetasolpropionat in höheren als den empfohlenen Dosierungen berichtet (siehe Abschnitt 4.2). In manchen Fällen wendeten Patienten gleichzeitig andere stark wirksame orale/topische Corticosteroide oder Immunsuppressiva (z.B. Methotrexat, Mycophenolatmofetil) an. Falls eine Behandlung mit einem lokal wirksamen Corticosteroid über [X] Wochen *[anzupassen an die empfohlene maximale Behandlungsdauer in der Fachinformation]* hinaus klinisch gerechtfertigt ist, soll ein weniger stark wirksames Corticosteroid-Präparat in Erwägung gezogen werden.

Packungsbeilage

- Abschnitt 3 – Wie ist [Handelsname] anzuwenden?

Keine entsprechende Änderung in der Packungsbeilage für die vorgeschlagenen Anpassung in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Die Notwendigkeit, die empfohlene Dosierung hervorzuheben, soll vorrangig dazu dienen, den Verschreiber besser zu warnen. Clobetasolpropionat ist in der EU nicht frei verkäuflich.

- Ergänzung in Abschnitt 2 – Was sollten Sie vor der Anwendung von [Handelsname] beachten?

Der folgende Warnhinweis bezüglich Osteonekrose und schwerwiegender Infektionen/Immunsuppression (nekrotisierender Faszitis und Kaposi-Sarkom) soll aufgenommen werden:

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie [Handelsname] anwenden,

[...]

- bei neu auftretenden Knochenschmerzen oder Verschlimmerung bereits bestehender Knochenbeschwerden während einer Behandlung mit [Handelsname], insbesondere, wenn Sie [Handelsname] über einen längeren Zeitraum oder wiederholt angewendet haben.
- bei Anwendung anderer oraler/topischer Arzneimittel, die Corticosteroide enthalten oder bei Anwendung von Arzneimitteln zur Unterdrückung Ihres Immunsystem (z.B. bei einer Autoimmunerkrankung oder nach einer Transplantation). Die gleichzeitige Anwendung von [Handelsname] mit diesen Arzneimitteln kann zu schweren Infektionen führen.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Oktober 2020
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	29.11.2020
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	20.01.2021