

**Prilog I.**

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

## Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za klobetazol, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o pogrešnoj primjeni tijekom duljeg razdoblja, nekrotizirajućem fasciitisu, Kaposijevu sarkomu i osteonekrozi iz objavljene literature i spontanijih prijava, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost i pozitivan *dechallenge* te imajući u vidu plauzibilan mehanizam djelovanja, država članica koja vodi PRAC postupak smatra:

- da je u dijelu informacija o lijeku u kojem se navode upozorenja potrebno dokumentirati rizik od ozbiljnih infekcija (uključujući nekrotizirajući fasciitis) i sistemske imunosupresije (koja ponekad dovodi do reverzibilnih lezija Kaposijeva sarkoma) kad se klobetazolpropionat primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima koji utječu na funkciju imunskog sustava;
- da je uzročna povezanost između klobetazolpropionata i osteonekroze barem razumna mogućnost kad se klobetazol primjenjuje u većim dozama ili tijekom duljih razdoblja nego što je preporučeno te da je vrijedno uključiti upozorenje o toj nuspojavi u informacije o lijeku;
- da je pogrešna primjena klobetazolpropionata tijekom duljeg razdoblja česta i problematična te da je (i dalje važeće) preporuke u dijelu „Doziranje“ u informacijama o lijeku potrebno jače istaknuti masno otisnutim/uokvirenim općenitim upozorenjem na početku toga dijela.

Država članica koja vodi PRAC postupak zaključila je da je prema tome potrebno izmijeniti dijelove 4.2 i 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka (i odgovarajuće dijelove upute o lijeku) za lijekove koji sadrže klobetazolpropionat.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

## Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za klobetazol, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) klobetazol nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže klobetazol trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

**Prilog II.**  
**Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)**

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

#### Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.2

Na početku dijela 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka potrebno je uključiti sljedeće upozorenje u obliku podebljanog i uokvirenog teksta. U njemu su sažete informacije koje su već navedene u postojećem dijelu 4.2, no cilj je naglasiti ključnu poruku o preporučenoj primjeni klobetazola.

**Klobetazolpropionat pripada skupini najsnažnijih topikalnih kortikosteroida (skupina IV) te dugotrajna primjena može rezultirati sa ozbiljnim nuspojavama (vidjeti dio 4.4). Ako je liječenje lokalnim kortikosteroidima klinički opravdano dulje od /X/ uzastopnih tjedana [prilagoditi sukladno maksimalnom preporučenom trajanju liječenja navedenom u sažetku opisa svojstava lijeka], potrebno je razmotriti primjenu manje snažnog kortikosteroidnog lijeka. Za kontrolu egzacerbacija mogu se primjenjivati ponovljeni ali kratkotrajni ciklusi klobetazolpropionata (vidjeti pojedinosti u nastavku).**

- Dio 4.4

Potrebno je dodati upozorenje o osteonekrozi, ozbiljnim infekcijama i imunosupresiji, kako slijedi:

**Prijavljeni su slučajevi osteonekroznih ozbiljnih infekcija (uključujući nekrotizirajući fasciitis) i sistemske imunosupresije (koja ponekad dovodi do reverzibilnih lezija Kaposijeva sarkoma), kada se klobetazolpropionat primjenjivao dugotrajno u dozama većima od preporučenih (vidjeti dio 4.2). U nekim slučajevima bolesnici su istodobno uzimali druge snažne oralne/topikalne kortikosteroide ili imunosupresive (npr. metotreksat, mofetilmikofenolat). Ako je liječenje lokalnim kortikosteroidima klinički opravdano više od /X/ tjedana [prilagoditi sukladno maksimalnom preporučenom trajanju liječenja navedenom u sažetku opisa svojstava lijeka], potrebno je razmotriti primjenu manje snažnog kortikosteroidnog lijeka.**

## Uputa o lijeku

- Dio 3. – Kako primjenjivati [naziv lijeka]

Za predložene izmjene u dijelu 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka nema odgovarajućih izmjena upute o lijeku. Zahtjev za naglašavanjem preporučenog doziranja prvenstveno je istaknut radi skretanja pozornosti liječnicima koji propisuju lijek. U Europskoj uniji klobetazolpropionat nije dostupan u slobodnoj prodaji.

- Dodatak u dijelu 2. – Što morate znati prije nego počnete primjenjivati [naziv lijeka]

Potrebno je dodati sljedeća upozorenja koja se odnose na osteonekrozu i ozbiljnije infekcije/imunosupresije (nekrotizirajući fasciitis i Kaposijev sarkom):

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite [naziv lijeka]:

[...]

- **ako tijekom liječenja lijekom [naziv lijeka] osjećate novo razvijenu bol u kostima ili pogoršanje prethodnih simptoma u kostima, osobito ako [naziv lijeka] primjenjujete dugotrajno ili opetovano.**
- **ako koristite druge oralne/topikalne lijekove koji sadrže kortikosteroide ili lijekove predviđene za kontrolu imunskog sustava (npr. lijekove za autoimune bolesti ili one koje uzimate nakon presađivanja organa). Primjena lijeka [naziv lijeka] u kombinaciji s tim lijekovima može dovesti do razvoja ozbiljnih infekcija.**

**Prilog III.**  
**Raspored provedbe ovog stajališta**

## Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u listopadu 2020.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	29. 11. 2020.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	20. 01. 2021.