

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
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*) sui Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per il clobetasolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

In considerazione dei dati disponibili sull'uso improprio per una durata d'uso prolungata, sulla fascite necrotizzante, sul sarcoma di Kaposi e dai dati di letteratura sulla osteonecrosi e dalle segnalazioni spontanee tra cui, in alcuni casi, una stretta relazione temporale, un de-challenge positivo e in vista di un meccanismo d'azione plausibile, lo Stato membro capofila del PRAC considera:

- che il rischio di infezioni gravi quando si associa clobetasolo propionato con altri medicinali che influiscono sulla funzione immunitaria (inclusa la fascite necrotizzante) e il rischio di immunosoppressione sistemica (a volte con conseguenti lesioni reversibili del sarcoma di Kaposi) deve essere documentato nella sezione avvertenze delle informazioni sul medicinale;
- che una relazione causale tra clobetasolo propionato e l'insorgenza di osteonecrosi è plausibile quando il clobetasolo è stato utilizzato per una durata superiore alle dosi raccomandate e che un'avvertenza su questo evento avverso merita di essere inclusa nelle informazioni sul medicinale;
- che l'uso improprio per una durata prolungata è frequente e problematico per il clobetasolo propionato e che le raccomandazioni (ancora valide) nella sezione Posologia delle informazioni sul medicinale dovrebbero essere meglio evidenziate, da un'avvertenza generale in grassetto/on in riquadro all'inizio della sezione.

Lo Stato membro capofila del PRAC ha concluso che le sezioni 4.2 e 4.4 del RCP delle informazioni sul medicinale (e le sezioni corrispondenti del Foglio Illustrativo) dei prodotti contenenti clobetasolo propionato devono essere di conseguenza modificate.

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 delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su clobetasolo il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti clobetasolo 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 di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti clobetasolo fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

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~~)>

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.2.

La seguente avvertenza deve essere inclusa in neretto e dentro il riquadro all'inizio del Paragrafo 4.2 dell' RCP. Riassume le informazioni già descritte nell'attuale paragrafo 4.2, ma l'obiettivo è quello di evidenziare il messaggio principale sull'uso raccomandato di clobetasolo.

Il clobetasolo propionato appartiene alla classe più potente di corticosteroidi topici (Gruppo IV) e l'uso prolungato può provocare gravi effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.4). Se il trattamento con un corticosteroide locale è clinicamente giustificato oltre /X/ settimane [adeguare il testo alla durata massima del trattamento raccomandata nell'RCP], deve essere presa in considerazione una preparazione di corticosteroidi meno potente. Cicli ripetuti ma brevi di clobetasolo propionato possono essere utilizzati per controllare le riacutizzazioni (vedere i dettagli di seguito).

- Paragrafo 4.4.

Deve essere aggiunta un'avvertenza sull'osteonecrosi, sulle infezioni gravi e sull'immunosoppressione come segue:

Sono stati segnalati casi di infezioni gravi (inclusa fascite necrotizzante) e immunosoppressione sistemica (talvolta con conseguenti lesioni reversibili del sarcoma di Kaposi) principalmente con l'uso a lungo termine di clobetasolo a dosi superiori a quelle raccomandate (vedere paragrafo 4.2). In alcuni casi i pazienti hanno usato contemporaneamente altri potenti corticosteroidi orali / topici o immunosoppressori (ad es. metotrexato, micofenolato mofetile). Se il trattamento con corticosteroidi locali è clinicamente giustificato oltre /X/ settimane [adeguare il testo alla durata massima del trattamento raccomandata nell'RCP], deve essere presa in considerazione una preparazione di corticosteroidi meno potente.

Foglio illustrativo

Sezione 3 – Come usare [nome commerciale]

Per la proposta di modifica del paragrafo 4.2 dell'RCP non si propone nessun cambiamento del corrispondente Foglio Illustrativo. La necessità di evidenziare la posologia raccomandata ha principalmente lo scopo di allertare meglio i prescrittori. Il clobetasolo propionato è un medicinale da usare solo su prescrizione medica.

- Aggiunta alla Sezione 2 - Cosa deve sapere prima di usare [nome commerciale]

Deve essere aggiunta la seguente avvertenza relativa all'osteonecrosi e a gravi infezioni/immunosoppressioni (fascite necrotizzante e sarcoma di Kaposi) :

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare [nome commerciale] se:

[...]

- **manifesta dolore osseo sviluppato recentemente o peggioramento di dolori ossei preesistenti durante un trattamento con [nome commerciale], soprattutto se ha usato [nome commerciale] per un periodo di tempo prolungato o ripetutamente.**
- **usa altri farmaci contenenti corticosteroidi orali/topici o farmaci destinati a controllare il sistema immunitario (ad es. per malattie autoimmuni o dopo un trapianto). La combinazione di [nome commerciale] con questi medicinali può provocare infezioni gravi e/o opportunistiche.**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di 10/2020
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	29/11/2020
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	20/01/2021