

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a klobetazolra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Tekintettel a szakirodalomból és spontán jelentésekből származó, a tartós alkalmazás során bekövetkező téves alkalmazásról, nekrotizáló fasciitisről, Kaposi-sarcomáról és osteonecrosisról rendelkezésre álló adatokra, beleértve azon eseteket is, amelyekben szoros időbeli kapcsolat állt fenn a pozitív de-challenge-re (a mellékhatás gyógyszer elhagyását követő megszűnésére), továbbá a lehetséges hatásmechanizmusra, a PRAC-értékelést vezető tagállamának véleménye az, hogy:

- a súlyos fertőzések (például nekrotizáló fasciitis) kockázatát, valamint a szisztémás immunszuppresszió (amely esetenként reverzibilis Kaposi-sarcoma laesiókhöz vezet) kockázatát fel kell tüntetni a kísérőiratok figyelmeztetések pontjában, amennyiben a klobetazol-propionátot egyéb, az immunműködést befolyásoló gyógyszerekkel kombinálják;
- a klobetazol-propionát és az osteonecrosis közötti ok-okozati kapcsolat legalább is ésszerű lehetőség olyan esetekben, amikor a klobetazolt az ajánlottnál nagyobb dózisokban vagy időtartamon át alkalmazták, és hogy egy figyelmeztetésnek erről a mellékhatásról indokolt bekerülnie a kísérőiratokba;
- a tartós helytelen alkalmazás gyakori, és problémákhoz vezető helyzet a klobetazol-propionát esetében, ezért az adagolással kapcsolatos (továbbra is hatályos) ajánlásokat a kísérőiratok adagolással kapcsolatos pontjában jobban – vastag betűs/keretes figyelmeztetéssel a pont legelején – ki kell hangsúlyozni.

A PRAC -értékelést vezető tagállam arra a következtetésre jutott, hogy a klobetazol-propionát tartalmú készítmények kísérőiratait az SmPC 4.2 és 4.4 pontjában (és a beteg tájékoztató ezeknek megfelelő pontjaiban) megfelelő módon ki kell egészíteni.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A klobetazolra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a klobetazol hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, klobetazolt tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.2 pont

Az alábbi figyelmeztetést vastag és keretes szöveg formájában kell beilleszteni az SmPC 4.2 pontjának legelejére. Ez a szöveg összegzi a már a 4.2 pontban is vázolt információt, de a cél az, hogy hangsúlyozásra kerüljön a klobetazol ajánlott alkalmazásával kapcsolatos kulcsüzenet.

A klobetazol-propionát a legerősebb hatású (IV. csoport) topicalis kortikoszteroidok csoportjába tartozik és hosszan tartó alkalmazása súlyos nemkívánatos hatásokat okozhat (lásd 4.4 pont). Ha egy lokális kortikoszteroiddal történő kezelés klinikailag indokoltan X héten túl is tovább tart (az X helyére írja be az SmPC-ben ajánlott leghosszabb kezelési időtartamot), mérlegelni kell egy kisebb hatáserősségű kortikoszteroid készítmény alkalmazását. Az exacerbatiók kontollja céljából ismételt, de rövid időtartamú klobetazol-propionát-kezelési ciklusok alkalmazhatók (a részleteket lásd lent).

- 4.4 pont

Az osteonecrosisról, súlyos fertőzésekről és az immunszuppresszióról az alábbi figyelmeztetést kell beilleszteni:

Osteonecrosist, súlyos fertőzéseket (például nekrotizáló fasciitist) és szisztémás immunszuppressziót (esetenként reverzibilis Kaposi-sarcomás laesiók kialakulásával) jelentettek a klobetazol-propionát hosszú időtartamú alkalmazása során, az ajánlottnál magasabb dózisokban (lásd 4.2 pont). Néhány esetben a betegek egyidejűleg más erős hatású orális/topicalis kortikoszteroidokkal vagy immunszuppresszív szerekkel együtt alkalmazták (pl. metotrexáttal, mikofenolát-mofetillel). Ha a lokális kortikoszteroid-kezelés több mint X héten túl tart (az X helyére írja be az SmPC-ben ajánlott leghosszabb kezelési időtartamot), kisebb hatáserősségű kortikoszteroid készítmény alkalmazását kell mérlegelni.

Betegtájékoztató

- 3. pont – Hogyan kell alkalmazni a [készítményt]

A betegtájékoztató nem tartalmaz az SmPC 4.2 pontjában javasolt módosításnak megfelelő változtatást. Az ajánlott adagolás hangsúlyozásának szükségessége elsősorban a gyógyszert rendelő orvosok hatékonyabb figyelemfelkeltésére irányul. A klobetazol-propionát az EU-ban nem érhető el orvosi vény nélkül.

- Kiegészítés a 2 ponthoz – Tudnivalók a [készítmény] alkalmazása előtt

Az alábbi figyelmeztetést kell beilleszteni az osteonecrosisra és súlyos fertőzésekre/immunszuppresszióra vonatkozólag (nekrotizáló fasciitis és Kaposi sarcoma):

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A (késztermék) szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

[...]

- ha Ön újonnan kialakuló csontfájdalmat vagy a korábbi csonttünetek rosszabbodását észleli a(z) (Termék neve) -kezelés során, különösen, ha a(z) (Termék neve)-t hosszú időn át vagy ismétlődően alkalmazta.
- ha Ön egyéb szájon át vagy topicalisan alkalmazható kortikoszteroidokat vagy az immunrendszer működését szabályozó gyógyszereket (pl. autoimmun betegségek ellen vagy szervátültetést követően) kap. A(z) (Termék neve) ilyen gyógyszerekkel való egyidejű alkalmazása súlyos fertőzések kialakulásával járhat.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	10/2020 CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2020. 11. 29.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2021. 01. 20.