

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за клозапин, научните заключения са, както следва:

Апендицит

С оглед на наличните данни от проследяването на лекарствената безопасност, подкрепени от ретроспективно кохортно проучване, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между клозапин и апендицит не може да се изключи и най-малкото е възможно да съществува. Предложеният механизъм е в съответствие с други стомашно-чревни усложнения при клозапин. С оглед на сериозността и системността на доказателствата актуализирането на точки 4.4 и 4.8 от кратката характеристика на продукта, както и на съответните точки от листовката, се счита за необходимо. PRAC заключава, че продуктовата информация на лекарствени продукти, съдържащи клозапин, трябва да бъде изменена съобразно това.

Хематологични злокачествени заболявания

С оглед на кумулативните доказателства от епидемиологични проучвания и правдоподобен биологичен механизъм, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между експозицията на клозапин и хематологични злокачествени заболявания не може да се изключи и най-малкото е възможно да съществува. С оглед на сериозността и системността на доказателствата актуализирането на точка 4.8 от кратката характеристика на продукта, както и на съответната точка от листовката, се счита за необходимо. PRAC заключава, че продуктовата информация на продукти, съдържащи клозапин, трябва да бъде изменена съобразно това.

DRESS (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми)

С оглед на наличните данни от кумулативните доказателства за тежки кожни нежелани реакции (SCAR) от спонтанни съобщения и литературата и като се има предвид, че вече е установена причинно-следствена връзка между клозапин и SCAR, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между експозицията на клозапин и DRESS най-малкото е възможно да съществува. PRAC счита, че в точка 4.4 е необходимо предупреждение, което да повиши осведомеността на медицинските специалисти и пациентите за ранно разпознаване. PRAC заключава, че продуктовата информация на продукти, съдържащи клозапин, трябва да бъде изменена съобразно това.

Взаимодействие от типа лекарство-лекарство (drug-drug interaction, DDI) между клозапин и валпроат: потенциални ефекти, свързани с миокардит

С оглед на наличните публикувани данни в литературата относно риска, свързан с взаимодействие от типа лекарство-лекарство с валпроева киселина (VPA), PRAC счита, че причинно-следствена връзка най-малкото е възможно да съществува. Проучвания системно показват по-висока честота на нежелани лекарствени реакции при комбинираната употреба на валпроева киселина и клозапин и предполагат, че валпроевата киселина (VPA) при започване на лечение с клозапин е рисков фактор за възпаление, предизвикано от клозапин, и сериозни нежелани реакции, като миокардит. PRAC заключава, че продуктовата информация на продукти, съдържащи клозапин, трябва да бъде изменена съобразно това.

След като разгледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласява с общите заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за клозапин CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) клозапин, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh препоръчва промяна в условията на разрешението(ята) за употреба.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е ~~задраскан~~)

Апендицит

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.4 Предупреждения и предпазни мерки
(...)

Антихолинергични ефекти

<INN> оказва антихолинергично действие, което може да доведе до нежелани реакция в организма. Препоръчва се внимателното проследяване за наличие на уголемяване на простата и тесноъгълна глаукома. Вероятно поради антихолинергичните му свойства, <INN> е свързан с различни по степен нарушения на тънкочревната перисталтика, от констипация до чревна обструкция, фекална ретенция, паралитичен илеус, **апендицит**, мегаколон и чревен инфаркт/исхемия (вж. точка 4.8). Рядко тези случаи са били летални. Необходими са особени грижи при пациентите, които получават съпътстващи лекарства, за които е известно, че причиняват констипация (особено тези с антихолинергични свойства като някои антипсихотици, антидепресанти и антипаркинсонови лекарства), имат анамнеза за заболяване на дебелото черво или хирургична намеса в долната част на корема, тъй като при тези условия те могат да екзацербират. Жизненоважно е констипацията да бъде разпозната и активно лекувана.

Точка 4.8

Следната нежелана реакция трябва да бъде добавена в СОК „Стомашно-чревни нарушения“ в категория „с неизвестна честота“ (новият текст е подчертан и удебелен):

С неизвестна честота: **Апендицит** *, **, ***

* Нежелани реакции, получени от постмаркетинговия опит като спонтанни съобщения и съобщения на случаи в литературата

** Някои случаи са били летални

*** **Включително перфориран апендицит**

Листовка

Точка 2 Какво трябва да знаете, преди да приемете X

Предупреждения и предпазни мерки

Информирайте незабавно Вашия лекар преди да приемете следващата таблетка <Име на продукта>:

- **Ако развиете признаци и симптоми на апендицит; те могат да включват силна и влошаваща се коремна болка, която започва в близост до пъпа и се мести към долната дясна част, и която се влошава при движение, кашлица или натиск върху областта. Други признаци могат да включват запек, подуване на корема, неразположение, леко повишена температура, повръщане, загуба на апетит или диария. Необходимо е Вашият лекар да Ви прегледа спешно.**

Точка 4 Възможни нежелани реакции

Някои нежелани реакции може да са сериозни и да изискват незабавна медицинска помощ.

Информирайте незабавно Вашия лекар преди да приемете следващата таблетка <Име на продукта>, ако имате някое от следните оплаквания:

С неизвестна честота: **възпаление на апендикса (апендицит)**

Хематологични злокачествени заболявания

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Системо-органен клас: Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

С неизвестна честота“: Хематологично злокачествено заболяване

Описание на избрани нежелани реакции

Хематологично злокачествено заболяване (haematological malignancy, НМ)

Епидемиологични проучвания са показали кумулативна, зависима от дозата и времето връзка между клозапин и хематологично злокачествено заболяване. В голямо кохортно проучване абсолютният риск от развитие на хематологично злокачествено заболяване е 61 случая на 100 000 човекогодини при пациенти, лекувани с клозапин, спрямо 41 случая на 100 000 човекогодини при тези, получаващи други антипсихотични лекарства, което съответства на 0,7% при потребителите на клозапин спрямо 0,5% в другата група, при средно проследяване 12,3 години. Високата кумулативна експозиция на клозапин е свързана с коригирано съотношение на шансовете (aOR) 3,35 (95% CI: 2,22-5,05) и продължителност на лечението ≥ 5 години с aOR 2,94 (95% CI: 2,07-4,17). Връзка кумулативна доза-отговор е наблюдавана и при лимфом, с aOR 4,06 (95% CI: 2,60-6,33) при същия праг на кумулативна доза. Не е известно до каква степен хематологичното проследяване на пациенти, лекувани с клозапин, може да е от полза по отношение на тези оценки.

Листовка

Точка 4 Възможни нежелани реакции

С неизвестна честота: рак на кръвта (хематологично злокачествено заболяване)

При пациенти, приемащи клозапин, е наблюдаван леко повишен риск от развитие на рак на кръвта, особено при по-продължително лечение.

Симптомите могат да включват

- необяснимо повишаване на температурата
- подути жлези
- продължителни инфекции по време на лечението
- загуба на тегло
- прекомерна умора
- зачервяване
- нощно изпотяване
- лесно образуване на синини или кръвене

DRESS (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Трябва да бъде добавено предупреждение, както следва:

Тежки кожни нежелани реакции (SCAR)

Има съобщения за лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) във връзка с клозапин, която може да бъде животозастрашаваща или летална (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на DRESS и да бъдат проследявани внимателно.

При поява на признаци и симптоми, показателни за тази реакция, приемът на клозапин трябва незабавно да спре и да се обмисли алтернативно лечение (според необходимостта).

Ако при употребата на клозапин пациентът е развил DRESS, лечението с клозапин при този пациент никога не трябва да се подновява.

Листовка

Точка 2 – Какво трябва да знаете, преди да приемете [Име на продукта]

Предупреждения и предпазни мерки – Бъдете особено внимателни с [Име на продукта]:

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете [Име на продукта]:

Ако някога сте имали тежък кожен обрив или белене на кожата, мехури и/или афти в устата след прием на [Име на продукта].

Това лекарство може да предизвика сериозни кожни реакции. Спрете употребата на клозапин и потърсете незабавно медицинска помощ, ако забележите някой от симптомите, свързани с тези сериозни кожни реакции.

Взаимодействие от типа лекарство-лекарство (drug-drug interaction, DDI) между клозапин и валпроат: потенциални ефекти, свързани с миокардит

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.5

Съпътстващото лечение на клозапин и валпроева киселина може да увеличи риска от неутропения и миокардит, предизвикан от клозапин. Ако е необходима съпътстваща употреба на клозапин с валпроева киселина, се изисква внимателно проследяване.

[...]

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	ноември, 2023 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	05/01/2026 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	26/02/2026 г.