

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) klozapinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Apendicitida

Vzhledem k dostupným farmakovigilančním údajům podpořených retrospektivní kohortovou studií se výbor PRAC domnívá, že příčinnou souvislost mezi klozapinem a apendicitidou nelze vyloučit a považuje ji za přinejmenším možnou. Navržený mechanismus je v souladu s dalšími gastrointestinálními komplikacemi klozapinu. Vzhledem k závažnosti a konzistentnosti důkazů se považuje za nezbytné aktualizovat body 4.4 a 4.8 Souhrnu údajů o přípravku, jakož i příslušné body Příbalové informace. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku týkající se léčivých přípravků obsahujících klozapin mají být odpovídajícím způsobem doplněny.

Hematologické malignity

Vzhledem k kumulativním údajům z epidemiologických studií a možnému biologickému mechanismu se výbor PRAC domnívá, že příčinnou souvislost mezi expozicí klozapinu a hematologickými malignitami nelze vyloučit a považuje ji za přinejmenším možnou. Vzhledem k závažnosti a konzistentnosti důkazů se považuje za nezbytné aktualizovat bod 4.8 Souhrnu údajů o přípravku, jakož i příslušný bod Příbalové informace. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku týkající se přípravků obsahujících klozapin mají být odpovídajícím způsobem doplněny.

DRESS syndrom (léková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky)

Vzhledem k dostupným údajům z kumulativních důkazů týkajících se závažných kožních nežádoucích účinků (SCAR) ze spontánních hlášení a z literatury a vzhledem k tomu, že kauzální vztah mezi klozapinem a DRESS syndromem již byl prokázán, se výbor PRAC domnívá, že kauzální vztah mezi klozapinem a DRESS syndromem je přinejmenším možný. Výbor PRAC se domnívá, že upozornění v bodě 4.4 je nezbytné, aby se zvýšilo povědomí zdravotnických pracovníků a pacientů ohledně včasného rozpoznání. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku týkající se přípravků obsahujících klozapin mají být odpovídajícím způsobem doplněny.

Léková interakce mezi klozapinem a valproátem: potenciální účinky na myokarditidu

Vzhledem k publikovaným údajům dostupných z literatury ohledně rizika spojeného s lékovou interakcí s kyselinou valproovou (VPA) se výbor PRAC domnívá, že kauzální vztah je přinejmenším možný. Studie konzistentně ukazují vyšší výskyt nežádoucích příhod při kombinovaném užívání kyseliny valproové a klozapinu a naznačují, že kyselina valproová (VPA) při zahájení léčby klozapinem představuje rizikový faktor pro vznik zánětu vyvolaného klozapinem a závažné nežádoucí příhody, jako je myokarditida. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku týkající se přípravků obsahujících klozapin mají být odpovídajícím způsobem doplněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC skupina CMDh souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se klozapinu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících klozapin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny. Skupina CMDh doporučuje změnu v registraci.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~)

Apendicitida

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.4 Upozornění a opatření
(...)

Anticholinergní účinky

<INN> vykazuje anticholinergní aktivitu, která může vyvolávat nežádoucí účinky v celém těle. Zvýšený dohled je indikován u pacientů se zvětšenou prostatou a glaukomem s úzkým úhlem. Pravděpodobně kvůli těmto anticholinergním vlastnostem je léčba <INN> spojena se zhoršením střevní peristaltiky různého stupně, od zácpy až po střevní obstrukci, zaklínění stolice, paralytický ileus, **apendicitidu**, megakolon a intestinální infarkt a ischemii (viz bod 4.8). Ve vzácných případech mohou být tyto případy fatální. Zvláštní opatrnosti je třeba dbát u pacientů, kteří současně užívají léky, o nichž je známo, že způsobují zácpu (zejména léky s anticholinergními účinky, jako jsou některá antipsychotika, antidepresiva a antiparkinsonika), kteří mají v anamnéze onemocnění tlustého střeva nebo kteří prodělali chirurgický zákrok v dolní části břicha, protože to může situaci zhoršovat. Je důležité, aby byla zácpa rozpoznána a aktivně léčena.

Bod 4.8

Následující nežádoucí účinek má být přidán do třídy orgánových systémů Gastrointestinální poruchy s frekvencí „není známo“ (nový text podtržený a tučně):

Frekvence „není známo“: **Apendicitida** *, **, ***

*Nežádoucí účinky získané při postmarketingovém použití prostřednictvím spontánních hlášení a z literatury

** Tyto nežádoucí účinky mohou mít fatální následky.

*** **Včetně perforované apendicitidy**

Příbalová informace

Bod 2 Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X užívat

Upozornění a opatření

Okamžitě informujte svého lékaře před užitím další tablety přípravku <název přípravku>

- **Pokud se u Vás objeví známky a příznaky apendicitidy (zánětu slepého střeva). Může se jednat o silnou a zhoršující se bolest břicha, která začíná v okolí pupku a přesouvá se do pravého podbřišku, přičemž se zhoršuje při pohybu, kašli nebo při zatlačení na danou oblast. Další příznaky mohou zahrnovat zácpu, vyklenutí břicha, malátnost, mírnou horečku, zvracení, ztrátu chuti k jídlu nebo průjem. V takovém případě je nutné neodkladné lékařské vyšetření.**

Bod 4 Možné nežádoucí účinky

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a potřebují okamžitý lékařský dohled. Okamžitě informujte svého lékaře před užitím další tablety přípravku <název přípravku>, pokud se u Vás vyskytne/vyskytnou:

Frekvence „není známo“: **zánět slepého střeva (apendicitida)**

Hematologické malignity

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.8 Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů: Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)
Frekvence „není známo“: **Hematologická malignita**

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hematologická malignita (HM)

Epidemiologické studie prokázaly souvislost mezi klozapinem a hematologickými malignitami, která byla závislá na kumulativní dávce klozapinu a délce léčby. Ve velké kohortové studii bylo absolutní riziko vzniku hematologické malignity 61 případů na 100 000 osoboroků u pacientů léčených klozapinem, oproti 41 případům na 100 000 osoboroků u pacientů užívajících jiná antipsychotika - to odpovídá 0,7 % u pacientů léčených klozapinem oproti 0,5 % v druhé skupině, při průměrné době sledování 12,3 let. Vysoká kumulativní expozice klozapinu byla spojena s adjustovaným poměrem šancí (aOR) 3,35 (95% CI: 2,22–5,05) a délkou léčby ≥ 5 let s aOR 2,94 (95% CI: 2,07–4,17). Kumulativní vztah mezi dávkou a odpovědí byl také pozorován u lymfomu s aOR 4,06 (95% CI: 2,60–6,33) při stejné prahové hodnotě kumulativní dávky. Není známo, do jaké míry může k těmto odhadům přispět hematologické monitorování pacientů léčených klozapinem.

Příbalová informace

Bod 4 Možné nežádoucí účinky

Frekvence „není známo“: **rakovina krve (hematologická malignita)**

U pacientů užívajících klozapin, zejména při dlouhodobé léčbě, bylo zaznamenáno malé zvýšení rizika vzniku rakoviny krve.

Příznaky mohou zahrnovat

- **nevysvětlitelnou horečku,**
- **zduření mízních uzlin,**
- **přetrvávající infekce během léčby,**
- **úbytek tělesné hmotnosti,**
- **výraznou únavu,**
- **zarudnutí,**
- **noční pocení,**
- **snadnou tvorbu modřin nebo krvácení.**

DRESS syndrom (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Je třeba přidat následující upozornění:

Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR)

V souvislosti s klozapinem byla hlášena léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), která může být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8).

Pacienti mají být upozorněni na známky a příznaky DRESS syndromu a je nutné je pečlivě sledovat.

Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tuto reakci, je třeba klozapin okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu (dle potřeby).

Pokud se u pacienta při užívání klozapinu rozvinul DRESS syndrom, nesmí být léčba klozapinem u tohoto pacienta nikdy znovu zahájena.

Příbalová informace

Bod 2 – Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] užívat

Upozornění a opatření – Dbejte zvýšené opatrnosti při užívání přípravku [název přípravku]:

Před užitím přípravku [název přípravku] se poraďte se svým lékařem:

Pokud se u Vás někdy po užití přípravku [název přípravku] objevila závažná kožní vyrážka nebo olupování kůže, tvorba puchýřů a/nebo vředy v ústech,

Tento přípravek může způsobit závažné kožní reakce. Pokud si všimnete jakýchkoli příznaků souvisejících s těmito závažnými kožními reakcemi, přestaňte klozapin užívat a ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

Léková interakce mezi klozapinem a valproátem: potenciální účinky na myokarditidu

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.5

Souběžná léčba klozapinem a kyselinou valproovou může zvýšit riziko neutropenie a myokarditidy vyvolané klozapinem. Pokud je nutné souběžné podávání klozapinu s kyselinou valproovou, je nutné pacienta pečlivě sledovat.

[...]

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v listopadu 2025
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	5. ledna 2026
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	26. února 2026