

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for clozapin er de videnskabelige konklusioner følgende:

Appendicitis

Set i lyset af forhåndenværende data om lægemiddelovervågning, understøttet af et retrospektivt kohortestudie, vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem clozapin og appendicitis ikke kan udelukkes og i det mindste er en rimelig mulighed. Den foreslåede mekanisme er i overensstemmelse med andre gastrointestinale komplikationer ved clozapin. Set i lyset af evidensens alvor og sammenhæng anses en opdatering af pkt. 4.4 og 4.8 i produktresuméet samt de tilsvarende punkter i indlægssedlen for nødvendig. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder clozapin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

Hæmatologiske maligniteter

Set i lyset af kumulativ evidens fra epidemiologiske studier og en plausibel biologisk mekanisme vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem eksponering for clozapin og hæmatologiske maligniteter ikke kan udelukkes og i det mindste er en rimelig mulighed. Set i lyset af evidensens alvor og sammenhæng anses en opdatering af pkt. 4.8 i produktresuméet samt det tilsvarende punkt i indlægssedlen for nødvendig. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder clozapin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

DRESS (lægemiddelinduceret udslæt med eosinofili og systemiske symptomer)

Set i lyset af forhåndenværende data fra kumulativ evidens om SCAR'er fra spontane rapporter og litteratur, og i betragtning af at der allerede er blevet fastlagt en årsagssammenhæng mellem clozapin og DRESS, vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem clozapin og DRESS i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC vurderer, at en advarsel i pkt. 4.4 er nødvendig for at øge bevidstheden hos sundhedspersoner og patienter med henblik på tidlig identifikation. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder clozapin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

Lægemiddelinteraktion (DDI) mellem clozapin og valproat: mulige virkninger på myokarditis

Set i lyset af forhåndenværende offentliggjorte data fra litteraturen om risikoen forbundet med lægemiddelinteraktion med valproinsyre (VPA) vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng i det mindste er en rimelig mulighed. Studier indikerer konsekvent en højere forekomst af bivirkninger ved kombineret brug af valproinsyre og clozapin og antyder, at valproinsyre (VPA) under initiering af behandling med clozapin er en risikofaktor for clozapin-induceret betændelse og alvorlige bivirkninger, f.eks. myokarditis. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder clozapin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for clozapin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende clozapin forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Appendicitis

Produktresumé

Pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen
(...)

Antikolinerge effekter

<INN> udøver antikolinerg aktivitet, hvilket kan give bivirkninger i hele kroppen. Omhyggelig supervision er indiceret i tilfælde af forstørret prostata og snærvinklet glaukom. <INN> er, sandsynligvis på grund af dets antikolinerge egenskaber, forbundet med varierende grader af nedsat intestinal peristaltik fra obstipation til intestinal obstruktion, fæcal ophobning, paralytisk ileus, **appendicitis**, megacolon og intestinal infarkt/iskæmi. (se pkt. 4.8). Dette har i sjældne tilfælde været dødeligt. Særlig omhyggelighed er nødvendig hos patienter i samtidig behandling med medicin, der vides at forårsage obstipation (specielt lægemidler med antikolinerge egenskaber såsom antipsykotika, antidepressiva og antiparkinsonmidler) og hos patienter med colonsygdom eller indgreb i nedre abdomen i anamnesen, da dette kan forværre situationen. Det er afgørende, at obstipationen erkendes og behandles aktivt.

Pkt. 4.8

Nedenstående bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen Mave-tarm-kanalen med hyppigheden ikke kendt (ny tekst med understregning og fed skrift):

Hyppigheden ikke kendt: **Appendicitis** *, **, ***

* Bivirkninger efter markedsføring fra spontane tilfælde og litteratur

** Disse bivirkninger var i nogle tilfælde dødelige

*** **Inklusive perforeret appendicitis**

Indlægsseddel

Punkt 2 Det skal du vide, før du begynder at tage X

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl det straks til din læge, inden du tager den næste <Produkt>-tablet

- **Hvis du udvikler tegn og symptomer på blindtarmsbetændelse, kan disse omfatte intense mavesmerter, som forværres, der starter tæt på navlen og bevæger sig til nederste højre side. Mavesmerterne forværres af bevægelse, hoste eller tryk på maveregionen. Andre tegn kan omfatte forstoppelse, hævelse i maven, utilpashed, let feber, opkastning, appetitløshed eller diarré. Du skal have foretaget en akut lægeundersøgelse af lægen.**

Punkt 4 Bivirkninger

Nogle bivirkninger kan være alvorlige og kræver øjeblikkelig lægehjælp. Fortæl det straks til din læge, inden du tager næste <Produkt>-tablet, hvis du oplever noget af følgende:

Hyppigheden "ikke kendt": **blindtarmsbetændelse (appendicitis)**

Hæmatologiske maligniteter

Produktresumé

Pkt. 4.8 Bivirkninger

Systemorganklasse: Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)

Hyppigheden "ikke kendt": **Hæmatologisk malignitet**

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hæmatologisk malignitet (HM)

Epidemiologiske studier har vist en kumulativ dosis- og tidsafhængig sammenhæng mellem clozapin og hæmatologisk malignitet. I et stort kohortestudie var den absolutte risiko for at udvikle en hæmatologisk malignitet 61 tilfælde pr. 100.000 personår blandt clozapin-behandlede patienter versus 41 tilfælde pr. 100.000 personår hos dem, der fik andre antipsykotiske lægemidler, svarende til 0,7 % hos clozapin-brugere versus 0,5 % i den anden gruppe, over en gennemsnitlig opfølgningsperiode på 12,3 år. En høj kumulativ eksponering for clozapin var forbundet med en justeret odds ratio (aOR) på 3,35 (95 % CI: 2,22–5,05) og en behandlingsvarighed ≥ 5 år med en aOR på 2,94 (95 % CI: 2,07–4,17). Der blev også observeret et kumulativt dosis-respons-forhold for lymfom med en aOR på 4,06 (95 % CI: 2,60–6,33) ved den samme kumulative dosistærskel. I hvilket omfang, hæmatologisk overvågning af clozapin-behandlede patienter kan bidrage til disse estimater, vides ikke.

Indlægsseddel

Punkt 4 Bivirkninger

Hyppigheden "ikke kendt": **blodkræft (hæmatologisk malignitet)**

Der er blevet observeret en lille øget risiko for at udvikle blodkræft hos patienter, som tager clozapin, især i tilfælde af længerevarende behandling.

Symptomer kan omfatte

- **uforklarlig feber**
- **hævede kirtler**
- **vedvarende infektioner under behandlingen**
- **vægttab**
- **ekstrem træthed**
- **rødme**
- **svedeture**
- **kommer nemt til at bløde eller få blå mærker**

DRESS (lægemiddelinduceret udslæt med eosinofili og systemiske symptomer)

Produktresumé

- Punkt 4.4

En advarsel skal tilføjes som følger:

Svære kutane bivirkninger (SCAR'er)

Der er rapporteret om lægemiddelinduceret udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige, i forbindelse med clozapin (se pkt. 4.8).

Patienterne bør informeres om tegn og symptomer på DRESS og overvåges nøje.

Hvis der opstår tegn og symptomer på denne reaktion, bør clozapin straks seponeres, og en alternativ behandling bør overvejes (efter behov).

Hvis patienten har udviklet DRESS ved brug af clozapin, må behandling med clozapin ikke genoptages hos denne patient på noget tidspunkt.

Indlægsseddel

Punkt 2 - Det skal du vide, før du begynder at tage [produktnavn]

Advarsler og forsigtighedsregler - Vær særlig forsigtig med [produktnavn]:

Kontakt lægen, før du tager [produktnavn]:

Hvis du nogensinde har udviklet et alvorligt hududslæt eller afskalning af huden, blærer og/eller mundsår, efter at du har taget [produktnavn].

Dette lægemiddel kan forårsage alvorlige hudreaktioner. Stop med at bruge clozapin, og søg straks lægehjælp, hvis du bemærker et eller flere symptomer på de alvorlige hudreaktioner.

Lægemiddelinteraktion (DDI) mellem clozapin og valproat: mulige virkninger på myokarditis

Produktresumé

- Punkt 4.5

Samtidig behandling med clozapin og valproinsyre kan øge risikoen for neutropeni og clozapin-induceret myokarditis. Hvis samtidig brug af clozapin og valproinsyre er nødvendigt, er omhyggelig overvågning nødvendig.

[...]

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde november 2025
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	5. januar 2026
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	26. februar 2026