

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Clozapin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Appendizitis

Angesichts der verfügbaren Pharmakovigilanzdaten, die durch eine retrospektive Kohortenstudie gestützt werden, ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Clozapin und Appendizitis nicht ausgeschlossen werden kann und zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Der vorgeschlagene Mechanismus steht im Einklang mit anderen gastrointestинальных Komplikationen unter Clozapin. Angesichts des Schweregrads und der Konsistenz der Evidenz wird eine Aktualisierung der Abschnitte 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie der entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage für notwendig erachtet. Der PRAC ist zu dem Schluss gekommen, dass die Produktinformation von clozapinhaltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollte.

Hämatologische bösartige Erkrankungen

Angesichts der kumulativen Evidenz aus epidemiologischen Studien und eines plausiblen biologischen Mechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Clozapin-Exposition und hämatologischen bösartigen Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden kann und zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Angesichts des Schweregrads und der Konsistenz der Evidenz wird eine Aktualisierung des Abschnitts 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie des entsprechenden Abschnitts der Packungsbeilage für notwendig erachtet. Der PRAC ist zu dem Schluss gekommen, dass die Produktinformation von clozapinhaltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollte.

DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms; Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen)

Angesichts der verfügbaren Daten aus der kumulativen Evidenz zu SCARs-Reaktionen (Severe Cutaneous Adverse Reactions) aus Spontanmeldungen und der Literatur und in Anbetracht dessen, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Clozapin und DRESS bereits festgestellt wurde, ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Clozapin und DRESS zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Der PRAC hält einen Warnhinweis in Abschnitt 4.4 für notwendig, um die Aufmerksamkeit von Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten für eine frühe Erkennung zu steigern. Der PRAC ist zu dem Schluss gekommen, dass die Produktinformation von clozapinhaltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollte.

Arzneimittelwechselwirkung zwischen Clozapin und Valproat: potenzielle Auswirkungen auf eine Myokarditis

Angesichts der verfügbaren veröffentlichten Daten aus der Literatur über das Risiko, das mit der Arzneimittelwechselwirkung mit Valproinsäure verbunden ist, hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang für zumindest eine begründete Möglichkeit. Studien weisen konsistent auf eine höhere Inzidenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei der kombinierten Anwendung von Valproinsäure und Clozapin hin und legen nahe, dass Valproinsäure während des Beginns der Clozapin-Therapie ein Risikofaktor für clozapininduzierte Entzündungen und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie Myokarditis ist. Der PRAC ist zu dem Schluss gekommen, dass die Produktinformation von clozapinhaltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollte.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Clozapin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Clozapin enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Appendizitis

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
(...)

Anticholinerge Effekte

<INN> besitzt anticholinerge Eigenschaften, die zu unerwünschten Wirkungen im gesamten Körper führen können. Eine sorgfältige Überwachung ist bei bestehender Prostatavergrößerung und Engwinkelglaukom angezeigt. <INN> kann, wahrscheinlich aufgrund seiner anticholinergen Eigenschaften, in unterschiedlichem Ausmaß zu einer Abnahme der Darmperistaltik führen. So wurden Obstipation bis zum Darmverschluss und Koprostase, paralytischer Ileus, **Appendizitis**, Megakolon bis hin zum Darminfarkt/Ischämie, in seltenen Fällen mit letalem Ausgang, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Besondere Vorsicht ist notwendig bei Patienten, die eine Begleitmedikation mit obstopierender Wirkung (besonders solche mit anticholinergen Eigenschaften wie verschiedene Neuroleptika, Antidepressiva und Antiparkinsonmittel) erhalten, bei denen Dickdärmerkrankungen in der Vorgesichte aufgetreten sind oder bei denen früher chirurgische Maßnahmen am Unterbauch durchgeführt wurden, da dies die Situation noch verschlimmern kann. Es ist von entscheidender Bedeutung, dass eine Obstipation erkannt und aktiv behandelt wird.

Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ hinzugefügt werden (neuer Text ist unterstrichen und fett):

Häufigkeit nicht bekannt: **Appendizitis** *, **, ***

* Nebenwirkungen, die nach Markteinführung aufgetreten sind (Spontanberichterstattung und Literaturfälle).

** Diese Nebenwirkungen sind manchmal mit tödlichem Ausgang.

*** **Einschließlich Appendizitis mit Perforation**

Packungsbeilage

Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Einnahme von X beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, bevor Sie die nächste <Produkt>-Tablette einnehmen, wenn Sie:

- **Anzeichen und Symptome einer Appendizitis bekommen. Diese können starke und sich verschlimmernde Bauchschmerzen umfassen, die in der Nähe des Nabels beginnen und in die rechte untere Seite wandern und sich bei Bewegung, Husten oder Drücken des Bereichs verschlechtern. Andere Anzeichen können Verstopfung, Bauchschwellung, Unwohlsein, leichtes Fieber, Erbrechen, Appetitlosigkeit oder Durchfall sein. Sie sollten sich umgehend von Ihrem Arzt medizinisch untersuchen lassen.**

Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegende Folgen haben und müssen sofort ärztlich behandelt werden. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, bevor Sie die nächste <Produkt>-Tablette einnehmen, wenn bei Ihnen einer der folgenden Fälle auftritt:

Häufigkeit „Nicht bekannt“: **Entzündung des Blinddarms (Appendizitis)**

Hämatologische bösartige Erkrankungen

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen

Systemorganklasse: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Häufigkeit „Nicht bekannt“: **Hämatologische bösartige Erkrankung**

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämatologische bösartige Erkrankung

Epidemiologische Studien haben einen kumulativen dosis- und zeitabhängigen Zusammenhang zwischen Clozapin und hämatologischen bösartigen Erkrankungen gezeigt. Das absolute Risiko, eine hämatologische bösartige Erkrankung zu entwickeln, betrug in einer großen Kohortenstudie 61 Fälle pro 100 000 Personenjahre unter mit Clozapin behandelten Patienten gegenüber 41 Fällen pro 100 000 Personenjahre bei Patienten, die andere Neuroleptika erhielten. Dies entspricht 0,7 % bei den mit Clozapin behandelten Patienten gegenüber 0,5 % in der anderen Gruppe über eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 12,3 Jahren. Die adjustierte Odds Ratio (aOR) betrug 3,35 (95 %-KI: 2,22–5,05) mit einer hohen kumulativen Clozapin-Exposition. Eine Behandlungsdauer von ≥ 5 Jahren zeigte eine aOR in Höhe von 2,94 (95 %-KI: 2,07–4,17). Ein kumulativer Dosis-Wirkungs-Zusammenhang wurde auch für Lymphom bei gleicher kumulativer Dosisschwelle beobachtet (aOR = 4,06 [95 %-KI: 2,60–6,33]). Inwieweit die hämatologische Überwachung von mit Clozapin behandelten Patienten zu diesen Schätzungen beigetragen haben könnte, ist nicht bekannt.

Packungsbeilage

Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufigkeit „Nicht bekannt“: **Blutkrebs (hämatologische bösartige Erkrankung)**

Es wurde ein leicht erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Blutkrebs bei Patienten beobachtet, die Clozapin einnehmen, insbesondere bei längerer Behandlung.

Zu den Symptomen können gehören:

- **unerklärliches Fieber**
- **geschwollene Drüsen**
- **anhaltende Infektionen während der Behandlung**
- **Gewichtsverlust**
- **extreme Müdigkeit**
- **Rötung**
- **Nachtschweiß**
- **leichte Blutergussbildung oder Blutungen**

DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms; Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

Schwere Hautreaktionen

DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), das lebensbedrohlich oder tödlich sein kann, wurde im Zusammenhang mit Clozapin berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome von DRESS informiert und engmaschig überwacht werden.

Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf diese Reaktion hinweisen, sollte die Behandlung mit Clozapin unverzüglich beendet und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden (falls erforderlich).

Wenn der Patient unter der Anwendung von Clozapin ein DRESS-Symptom entwickelt hat, darf die Behandlung mit Clozapin bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Packungsbeilage

Abschnitt 2 – Was sollten Sie vor der Einnahme von [Arzneimittelname] beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie [Arzneimittelname] einnehmen:

Wenn bei Ihnen jemals nach der Einnahme von [Arzneimittelname] ein schwerer Hautausschlag oder ein Schälen der Haut, Bläschenbildung und/oder Wunden im Mund aufgetreten sind.

Dieses Arzneimittel kann schwerwiegende Hautreaktionen verursachen. Beenden Sie unverzüglich die Einnahme von Clozapin und begeben Sie sich umgehend in ärztliche Behandlung, wenn Sie eines oder mehrere der obengenannten Symptome im Zusammenhang mit diesen schwerwiegenden Hautreaktionen bei sich bemerken.

Arzneimittelwechselwirkung zwischen Clozapin und Valproat: potenzielle Auswirkungen auf eine Myokarditis

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.5

Die gleichzeitige Behandlung mit Clozapin und Valproinsäure kann das Risiko für Neutropenie und clozapininduzierte Myokarditis erhöhen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Clozapin mit Valproinsäure unerlässlich ist, ist eine sorgfältige Überwachung erforderlich.

[...]

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im November 2025
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	05. Januar 2026
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	26. Februar 2026