

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) PSUR(s) για την κλοζαπίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Σκωληκοειδίτιδα

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης, τα οποία υποστηρίζονται από μια αναδρομική μελέτη κοόρτης, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ κλοζαπίνης και σκωληκοειδίτιδας δεν μπορεί να αποκλειστεί και αποτελεί τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα. Ο προτεινόμενος μηχανισμός συνάδει με άλλες γαστρεντερικές επιπλοκές της κλοζαπίνης. Λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα και τη συνέπεια των στοιχείων, κρίνεται απαραίτητη η επικαιροποίηση των παραγράφων 4.4 και 4.8 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, καθώς και των αντίστοιχων παραγράφων του φύλλου οδηγιών χρήσης. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κλοζαπίνη πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Αιματολογικές κακοήθειες

Λαμβάνοντας υπόψη τα αθροιστικά δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες και έναν εύλογο βιολογικό μηχανισμό, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ κλοζαπίνης και αιματολογικών κακοηθειών δεν μπορεί να αποκλειστεί και αποτελεί τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα. Λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα και τη συνέπεια των στοιχείων, κρίνεται απαραίτητη η επικαιροποίηση της παραγράφου 4.8 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, καθώς και της αντίστοιχης παραγράφου του φύλλου οδηγιών χρήσης. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες των προϊόντων που περιέχουν κλοζαπίνη πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

DRESS (αντίδραση στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστηματικού συνδρόμου)

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα από τα αθροιστικά στοιχεία σχετικά με σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARs) από αυθόρμητες αναφορές περιστατικών και τη βιβλιογραφία, και δεδομένου ότι έχει ήδη τεκμηριωθεί αιτιολογική σχέση μεταξύ κλοζαπίνης και DRESS, η PRAC θεωρεί ότι η ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης μεταξύ κλοζαπίνης και DRESS αποτελεί τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα. Η PRAC θεωρεί απαραίτητη την προσθήκη προειδοποίησης στην παράγραφο 4.4, με σκοπό την ευαισθητοποίηση των επαγγελματιών υγείας και των ασθενών για την έγκαιρη αναγνώριση. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες των προϊόντων που περιέχουν κλοζαπίνη πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Αλληλεπίδραση φαρμάκων (DDI) μεταξύ κλοζαπίνης και βαλπροϊκού: πιθανές επιδράσεις στη μυοκαρδίτιδα

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δημοσιευμένα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο που συνδέεται με την αλληλεπίδραση φαρμάκων με το βαλπροϊκό οξύ (VPA) από τη βιβλιογραφία, η PRAC θεωρεί ότι η ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης αποτελεί τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα. Οι μελέτες υποδεικνύουν με συνέπεια υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών με τη συνδυαστική χρήση βαλπροϊκού οξέος και κλοζαπίνης και υποδηλώνουν ότι η χρήση βαλπροϊκού οξέος (VPA) κατά την έναρξη θεραπείας με κλοζαπίνη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για φλεγμονή που προκαλείται από την κλοζαπίνη και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η μυοκαρδίτιδα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες των προϊόντων που περιέχουν κλοζαπίνη πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CMDh, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση της σύστασης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την κλοζαπίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) κλοζαπίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος

Η CMDh εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Σκωληκοειδίτιδα

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.4 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις
(...)

Αντιχολινεργικές δράσεις

Το <INN> ασκεί αντιχολινεργική δράση και αυτό μπορεί να δημιουργήσει ανεπιθύμητες ενέργειες σε όλο το σώμα. Συνιστάται προσεκτική επίβλεψη σε παρουσία υπερτροφίας του προστάτη και γλαυκώματος κλειστής γωνίας. Πιθανώς λόγω των αντιχολινεργικών ιδιοτήτων του το <INN> έχει συσχετισθεί με διαταραχές διαφόρων βαθμών της περισταλτικότητας του εντέρου, που κυμαίνονται από δυσκοιλιότητα έως εντερική απόφραξη, ενσφήνωση κοπράνων, παραλυτικό ειλέο, **σκωληκοειδίτιδα**, megacolon και έμφρακτο του εντέρου/ισχαιμία (βλ. παράγραφο 4.8). Σε σπάνιες περιπτώσεις αυτές οι καταστάσεις ήταν θανατηφόρες. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν δυσκοιλιότητα (ειδικά αυτά που εμφανίζουν αντιχολινεργικές ιδιότητες όπως μερικά αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά και αντιπαρκινσονικά), έχουν ιστορικό νόσων του παχέος εντέρου ή ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στην κατώτερη κοιλιακή χώρα καθώς αυτές οι καταστάσεις μπορούν να επιδεινώσουν την κατάσταση. Είναι ζωτικής σημασίας να αναγνωριστεί η δυσκοιλιότητα και να αντιμετωπιστεί ενεργά.

Παράγραφος 4.8

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Γαστρεντερικές διαταραχές» θα πρέπει να προστεθεί η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια, με ένδειξη «μη γνωστής συχνότητας» (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή):

Συχνότητα μη γνωστή: **Σκωληκοειδίτιδα** *, **, ***

* Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου προερχόμενες από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, καταγεγραμμένες μέσω αυθόρμητων αναφορών και βιβλιογραφικών περιστατικών

** Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ενίοτε θανατηφόρες

***** Συμπεριλαμβανομένης της διατηρηθείσας σκωληκοειδούς απόφυσης**

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το X

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας πριν πάρετε το επόμενο δισκίο <Προϊόν>

- **Εάν εμφανίσετε σημεία και συμπτώματα σκωληκοειδίτιδας. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν έντονο και επιδεινούμενο κοιλιακό πόνο που ξεκινά κοντά στον ομφαλό και μετακινείται στο κάτω δεξιό μέρος της κοιλιάς και επιδεινώνεται με την κίνηση, τον βήχα ή την πίεση στην περιοχή. Άλλα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν δυσκοιλιότητα, πρήξιμο στην κοιλιά, αδιαθεσία, ήπιο πυρετό, έμετο, απώλεια όρεξης ή διάρροια. Θα χρειαστείτε επείγουσα ιατρική εξέταση από τον γιατρό σας.**

Παράγραφος 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές και να χρειαστεί άμεση ιατρική φροντίδα. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας πριν πάρετε το επόμενο δισκίο <Προϊόν> εάν εμφανίσετε οτιδήποτε από τα παρακάτω:

Συχνότητα «μη γνωστή»: **φλεγμονή της σκωληκοειδούς απόφυσης (σκωληκοειδίτιδα)**

Αιματολογικές κακοήθειες

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα: Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)

Συχνότητα «μη γνωστή»: Αιματολογική κακοήθεια

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιματολογική κακοήθεια (HM)

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει σωρευτική, δόσοεξαρτώμενη και χρονοεξαρτώμενη συσχέτιση μεταξύ κλοζαπίνης και αιματολογικής κακοήθειας. Σε μια μεγάλη μελέτη κοόρτης, ο απόλυτος κίνδυνος ανάπτυξης αιματολογικής κακοήθειας ήταν 61 περιστατικά ανά 100.000 ανθρωποέτη μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν κλοζαπίνη σε σύγκριση με 41 περιστατικά ανά 100.000 ανθρωποέτη σε όσους λάμβαναν άλλα αντιψυχωσικά φάρμακα, ποσοστό που αντιστοιχεί σε 0,7% στους χρήστες κλοζαπίνης έναντι 0,5% στην άλλη ομάδα, κατά το διάστημα παρακολούθησης μέσης διάρκειας 12,3 ετών. Η υψηλή σωρευτική έκθεση στην κλοζαπίνη συσχετίστηκε με προσαρμοσμένο λόγο πιθανοτήτων (aOR) 3,35 (95% CI: 2,22–5,05), ενώ η διάρκεια θεραπείας ≥ 5 ετών με aOR 2,94 (95% CI: 2,07–4,17). Παρατηρήθηκε επίσης σωρευτική σχέση δόσης-απόκρισης για το λέμφωμα, με aOR 4,06 (95% CI: 2,60–6,33) στο ίδιο όριο σωρευτικής δόσης. Δεν είναι γνωστό σε ποιον βαθμό η αιματολογική παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με κλοζαπίνη μπορεί να συμβάλλει σε αυτές τις εκτιμήσεις.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνότητα «μη γνωστή»: καρκίνος του αίματος (αιματολογική κακοήθεια)

Έχει παρατηρηθεί ελαφρώς αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του αίματος σε ασθενείς που λαμβάνουν κλοζαπίνη, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις μακροχρόνιας θεραπείας.

Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν

- ανεξήγητο πυρετό
- διογκωμένους λεμφαδένες,
- εμμένουσες λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας
- απώλεια βάρους
- ακραία κόπωση
- ερυθρότητα
- νυκτερινές εφιδρώσεις
- μώλωπες ή αιμορραγία

DRESS (αντίδραση στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστηματικού συνδρόμου)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Θα πρέπει να προστεθεί προειδοποίηση ως ακολούθως:

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs)

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις φαρμάκου με ηωσινοφιλία και συστηματικό σύνδρομο (DRESS), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, σε συσχέτιση με την κλοζαπίνη (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστηματικού συνδρόμου (DRESS) και να παρακολουθούνται στενά.

Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά αυτής της αντίδρασης, η κλοζαπίνη θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικής θεραπείας (όπως ενδείκνυται).

Εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστημικού συνδρόμου (DRESS) με τη χρήση κλοζαπίνης, δεν πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου θεραπεία με κλοζαπίνη σε αυτόν τον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 2 - Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το [όνομα προϊόντος]

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις - Να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή με το [Όνομα προϊόντος]:
Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το [όνομα προϊόντος]:

Εάν έχετε ποτέ εμφανίσει σοβαρό εξάνθημα, απολέπιση του δέρματος, φλύκταινες ή/και έλκη στο στόμα μετά τη λήψη του [όνομα προϊόντος].

Το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει σοβαρές δερματικές αντιδράσεις. Σταματήστε να χρησιμοποιείτε κλοζαπίνη και αναζητήστε αμέσως ιατρική φροντίδα εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτές τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις.

Αλληλεπίδραση φαρμάκων (DDI) μεταξύ κλοζαπίνης και βαλπροϊκού: πιθανές επιδράσεις στη μυοκαρδίτιδα

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.5

Η ταυτόχρονη θεραπεία με κλοζαπίνη και βαλπροϊκό οξύ ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο ουδετεροπενίας και επαγόμενης από κλοζαπίνη μυοκαρδίτιδας. Εάν είναι αναγκαία η ταυτόχρονη χρήση κλοζαπίνης με βαλπροϊκό οξύ, απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση.

[...]

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνάντηση CMDh, Νοέμβριος 2025
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρχές:	05/01/2026
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	26/02/2026