

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para clozapina, las conclusiones científicas son las siguientes:

Apendicitis

En vista de los datos de farmacovigilancia disponibles, respaldados por un estudio retrospectivo de cohortes, el PRAC considera que una asociación causal entre la clozapina y la apendicitis no se puede descartar y es, al menos, una posibilidad razonable. El mecanismo propuesto es coherente con otras complicaciones gastrointestinales de la clozapina. En vista de la gravedad y la coherencia de las evidencias, se considera necesaria una actualización de las secciones 4.4 y 4.8 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, así como de las secciones correspondientes del prospecto. El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen clozapina debe modificarse en consecuencia.

Procesos hematológicos malignos

En vista de las evidencias acumuladas obtenidas a partir de estudios epidemiológicos y en vista de un mecanismo biológico plausible, el PRAC considera que una asociación causal entre la exposición a la clozapina y los procesos hematológicos malignos no se puede descartar y es, al menos, una posibilidad razonable. En vista de la gravedad y la coherencia de las evidencias, se considera necesaria una actualización de la sección 4.8 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, así como de la sección correspondiente del prospecto. El PRAC concluyó que la información del producto de los productos que contienen clozapina debe modificarse en consecuencia.

Síndrome de reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

En vista de los datos disponibles a partir de la evidencia acumulada sobre reacciones cutáneas adversas graves (RCAG) obtenida de notificaciones espontáneas y de la bibliografía, y teniendo en cuenta que ya se ha establecido una relación causal entre la clozapina y el DRESS, el PRAC considera que una relación causal entre la clozapina y el DRESS es, al menos, una posibilidad razonable. El PRAC considera necesario añadir una advertencia a la sección 4.4 con la finalidad de concienciar a los profesionales sanitarios y a los pacientes para su detección precoz. El PRAC concluyó que la información del producto de los productos que contienen clozapina debe modificarse en consecuencia.

Interacción farmacológica (IF) entre la clozapina y el valproato: posibles efectos sobre la miocarditis

En vista de los datos disponibles sobre el riesgo asociado a la interacción farmacológica con el ácido valproico (AVP) en la bibliografía, el PRAC considera que una relación causal es, al menos, una posibilidad razonable. Los estudios indican coherentemente una incidencia superior de RAM con el uso combinado de ácido valproico y clozapina, y apuntan a que el ácido valproico (AVP) durante el inicio de un tratamiento con clozapina es un factor de riesgo para la inflamación provocada por la clozapina y acontecimientos adversos graves como la miocarditis. El PRAC concluyó que la información del producto de los productos que contienen clozapina debe modificarse en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CMDh está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para clozapina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) clozapina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el/los medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto
(texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Apendicitis

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

Sección 4.4 Advertencias y precauciones

(...)

Efectos anticolinérgicos

<DCI> posee actividad anticolinérgica, que puede producir diversos efectos indeseables en todo el cuerpo. Se recomienda una supervisión cuidadosa si el paciente presenta hipertrofia de próstata o glaucoma de ángulo estrecho. Debido probablemente a sus propiedades anticolinérgicas, <DCI> se ha asociado con diversos grados de alteraciones de la peristalsis intestinal, desde estreñimiento a obstrucción intestinal, compactación fecal, íleo paralítico, apendicitis, megacolon e isquemia/infarto intestinal (ver sección 4.8). En raras ocasiones estos casos han tenido un desenlace mortal. Se requiere precaución especial en pacientes que reciban medicaciones concomitantes que puedan provocar estreñimiento (especialmente aquellos con propiedades anticolinérgicas como algunos antipsicóticos, antidepresivos y tratamientos antiparkinsonianos), tengan antecedentes de enfermedad de colon o antecedentes de cirugía abdominal baja ya que pueden exacerbar la situación. Es de vital importancia diagnosticar y tratar adecuadamente el estreñimiento.

Sección 4.8

Debe añadirse la siguiente reacción adversa en la SOC Trastornos gastrointestinales con una frecuencia «no conocida» (texto nuevo subrayado y en negrita):

Frecuencia no conocida: **Apendicitis***, **, ***

* Reacciones adversas derivadas de la experiencia postcomercialización como notificación espontánea y notificación de casos en la bibliografía.

** Algunos casos han tenido desenlace mortal.

*** **Incluida la apendicitis perforada.**

Prospecto

Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar X

Advertencias y precauciones

Inmediatamente antes de tomar la siguiente toma de <Producto> comprimido informe a su médico si:

- **desarrolla signos y síntomas de apendicitis; estos pueden incluir dolor abdominal intenso y que empeora, empieza cerca del ombligo, se irradia hacia el lado inferior derecho y se agudiza al moverse, toser o ejercer presión sobre la zona. Otros signos pueden incluir estreñimiento, hinchazón de abdomen, malestar, fiebre leve, vómitos, pérdida de apetito o diarrea. Su médico deberá realizarle una exploración médica urgente.**

Sección 4. Posibles efectos adversos

Algunos efectos adversos pueden ser graves y necesitar atención médica inmediata. Informe a su médico inmediatamente antes de tomar el próximo comprimido de <Producto> si experimenta alguna de las siguientes circunstancias:

Frecuencia «no conocida»: **inflamación del apéndice (apendicitis)**

Procesos hematológicos malignos

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

Sección 4.8 Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas: Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)

Frecuencia «no conocida»: **Proceso hematológico maligno**

Descripción de algunas reacciones adversas

Proceso hematológico maligno (PHM)

En estudios epidemiológicos se ha demostrado una asociación dependiente de la dosis acumulada y del tiempo entre la clozapina y el proceso hematológico maligno. En un extenso estudio de cohortes, el riesgo absoluto de desarrollar un proceso hematológico maligno fue de 61 casos por cada 100 000 personas-año entre los pacientes tratados con clozapina, frente a 41 casos por cada 100 000 personas-año en aquellos que recibieron otros medicamentos antipsicóticos, lo que corresponde al 0,7 % en los usuarios de clozapina frente al 0,5 % en el otro grupo, a lo largo de un tiempo de seguimiento medio de 12,3 años. Una alta exposición acumulada a la clozapina se asoció a una razón de posibilidades ajustada (RPA) de 3,35 (IC del 95 %: 2,22-5,05), y una duración del tratamiento ≥ 5 años con una RPA de 2,94 (IC del 95 %: 2,07-4,17). Se observó también una relación entre dosis acumulada y respuesta para el linfoma, con una RPA de 4,06 (IC del 95 %: 2,60-6,33) en el mismo umbral de dosis acumulada. Se desconoce el grado en el que el control hematológico de los pacientes tratados con clozapina puede contribuir a estas estimaciones.

Prospecto

Sección 4. Posibles efectos adversos

Frecuencia «no conocida»: **neoplasia hemática (proceso hematológico maligno)**

Se ha observado un pequeño aumento del riesgo de desarrollar neoplasia hemática en los pacientes que toman clozapina, especialmente en casos con un tratamiento más prolongado.

Los síntomas podrían incluir

- **fiebre sin foco**
- **ganglios inflamados**
- **infecciones persistentes durante el tratamiento**
- **pérdida de peso**
- **cansancio extremo**
- **enrojecimiento**
- **sudores nocturnos**
- **sangrado o formación de cardenales con facilidad**

Síndrome de reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Debe añadirse una advertencia como se indica a continuación:

Reacciones cutáneas adversas graves (RCAG)

Se ha notificado síndrome de reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que puede ser potencialmente mortal o mortal, en relación con la clozapina (ver sección 4.8).

Se debe informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas del DRESS y se les debe vigilar estrechamente.

Si aparecen signos y síntomas que sean indicativos de esta reacción, se debe suspender el tratamiento con clozapina inmediatamente y se debe valorar un tratamiento alternativo (según sea necesario).

Si el paciente ha desarrollado DRESS con el uso de clozapina, no se debe reiniciar el tratamiento de este paciente con clozapina en ningún momento.

Prospecto

Sección 2: Qué necesita saber antes de empezar a tomar [nombre del producto]

Advertencias y precauciones - Tenga especial cuidado con [Nombre del producto]:

Consulte a su médico antes de empezar a tomar [nombre del producto]:

Si alguna vez ha tenido una erupción cutánea grave o descamación de la piel, formación de ampollas o llagas en la boca después de tomar [nombre del producto].

Este medicamento puede producir reacciones cutáneas graves. Deje de tomar clozapina y busque atención médica inmediatamente si nota cualquiera de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves.

Interacción farmacológica (IF) entre la clozapina y el valproato: posibles efectos sobre la miocarditis

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.5

El tratamiento concomitante con clozapina y ácido valproico puede aumentar el riesgo de neutropenia y miocarditis provocada por la clozapina. Si es necesario el uso concomitante de clozapina y ácido valproico, se requieren controles exhaustivos.

[...]

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh, noviembre de 2025
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	05/01/2026
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	26/02/2026