

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet klosapiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Apenditsiit

Võttes arvesse kättesaadavaid ravimiohutuse järelevalve andmeid, mida toetab retrospektiivne kohortuuring, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et klosapiini ja apenditsiidi vahelist põhjuslikku seost ei saa välistada ja see on vähemalt põhjendatult võimalik. Väljapakutud mehhanism on kooskõlas klosapiini teiste seedetraktiga seotud tüsistustega. Tõendite tõsidust ja järjepidevust arvestades peetakse vajalikuks ajakohastada ravimi omaduste kokkuvõtte lõike 4.4 ja 4.8 ning pakendi infolehe vastavaid lõike. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et klosapiini sisaldavate ravimtoodete ravimiteabesse tuleb teha asjakohased muudatused.

Verelooma pahaloomulised kasvaja

Võttes arvesse kumuleeruvaid andmeid epidemioloogilistest uuringutest ja usutavat bioloogilist mehhanismi, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et klosapiini ja verelooma pahaloomuliste kasvaja vahelist põhjuslikku seost ei saa välistada ja see on vähemalt põhjendatult võimalik. Tõendite tõsidust ja järjepidevust arvestades peetakse vajalikuks ajakohastada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 ning pakendi infolehe vastavat lõiku. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et klosapiini sisaldavate toodete ravimiteabesse tuleb teha asjakohased muudatused.

DRESS (ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega)

Võttes arvesse spontaansest teatistest ja kirjandusest saadud andmeid raskete nahaga seotud kõrvaltoimete kohta ning arvestades, et klosapiini ja DRESS-i vahel on juba kindlaks tehtud põhjuslik seos, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et klosapiini ja DRESS-i vaheline põhjuslik seos on vähemalt põhjendatult võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee peab vajalikuks hoiatust lõigus 4.4, et tõsta tervishoiutöötajate ja patsientide teadlikkust varajase tuvastamise huvides. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et klosapiini sisaldavate toodete ravimiteabesse tuleb teha asjakohased muudatused.

Klosapiini ja valproaadi vahelised koostoimed (DDI): võimalik toime müokardiidile

Arvestades kirjanduses avaldatud andmeid valproehappe (VPA) ja teiste ravimite koostoimeriskide kohta, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et põhjuslik seos on vähemalt põhjendatult võimalik. Uuringud näitavad järjekindlalt, et valproehappe ja klosapiini kombineeritud kasutamisel esineb rohkem ravimite kõrvaltoimeid, ning viitavad sellele, et valproehappe (VPA) kasutamine klosapiiniga ravi alustamisel on riskitegur klosapiinist põhjustatud põletiku ja tõsiste kõrvaltoimete, näiteks müokardiidi tekkeks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et klosapiini sisaldavate toodete ravimiteabesse tuleb teha asjakohased muudatused.

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusega, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm komitee üldiste teaduslike järeldustega ja soovitusel alustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Klosapiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamisel, et klosapiini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Koordineerimisrühm soovib muuta müügiloo (müügilubade) tingimusi.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiloo saanud ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Apenditsiit

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud
(...)

Antikolinergilised toimed

<INN>il on kolinoblokeeriv toime, mis võib põhjustada soovimatuid kõrvaltoimeid kogu organismis. Seetõttu tuleb hoolikalt jälgida haigeid, kellel esineb eesnäärme suurenemine või kinnise nurga glaukoom. Arvatavasti antikolinergiliste omaduste tõttu on <INN>i seostatud erineva raskusega sooleperistaltika häiretega, mis ulatuvad kõhukinnisusest kuni soolesulguse, roojapeetuse, paralüütilise iileuse, apenditsiidi, megakooloni ja sooleinfarkti/isheemiani (vt lõik 4.8). Harva on need juhud lõppenud surmaga. Eriline ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes saavad samaaegselt kõhukinnisust põhjustavaid ravimeid (eriti antikolinergiliste omadustega ravimeid, nagu mõned antipsühhootikumid, antidepressandid ja parkinsonismiravimid), kellel on anamneesis jämesoolehaigus või kellele on tehtud alakõhu operatsioon, kuna need seisundid võivad olukorda halvendada. Tähtis on kõhukinnisus avastada ja seda aktiivselt ravida.

Lõik 4.8

Organsüsteemi klassi „Seedetrakti häired“ tuleb lisada järgmine kõrvaltoime esinemissagedusega „teadmata“ (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas):

Sagedus teadmata: **Apenditsiit** *, **, ***

* Turuletulekujärgsel kogemusel (kiirteatised ja kirjandus) põhinevad kõrvaltoimed.

** Need kõrvaltoimed lõppesid mõnikord surmaga.

*** **Sh perforatsioonid apenditsiit**

Pakendi infoleht

Lõik 2. Mida on vaja teada enne X-i võtmist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne järgmise <Toote> tableti võtmist rääkige oma arstile otsekohe:

- **kui teil tekivad pimesoolepõletiku sümptomid; need võivad hõlmata tugevat ja süvenevat kõhuvalu, mis algab naba lähedalt ja liigub alla paremale, ning mis süveneb liikumisel, kõhimisel või kõhupiirkonnale vajutamisel. Muud sümptomid võivad hõlmata kõhukinnisust, kõhu turset, halba enesetunnet, kerget palavikku, oksendamist, söögiisu kadu või kõhulahtisust. Arst peab teid kiirelt läbi vaatama.**

Lõik 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised ja vajada kohest arstiabi: Enne <Toote> järgmise tableti võtmist rääkige oma arstile otsekohe, kui teil esineb midagi järgnevast:

Sagedus „teadmata“: **pimesoolepõletik (apenditsiit)**

Hematoloogilised pahaloomulised kasvaja

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.8. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass: Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)
Sagedus „teadmata“: **Vereloomu pahaloomulised kasvaja**

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Vereloome pahaloolumulised kasvaja

Epidemioloogilised uuringud on näidanud klosapiini ja vereloome pahaloolumuliste kasvajate vahelist kumulatiivset annusest ning ajast sõltuvat seost. Suures kohortuuringus oli vereloome pahaloolumuliste kasvajate tekkimise absoluutne risk klosapiiniga ravitud patsientidel 61 juhtu 100 000 inimaasta kohta, võrreldes 41 juhuga 100 000 inimaasta kohta teiste antipsühhootikumide kasutajatel, mis vastab 0,7%-le klosapiiniga ravitud patsientidest ja 0,5%-le teise rühma patsientidest keskmise jälgimisperioodi pikkusega 12,3 aastat. Kõrge kumulatiivne klosapiiniannus oli seotud korrigeeritud suhtelise riskiga (aOR) 3,35 (95% CI: 2,22...5,05) ja ravi kestus ≥ 5 aastat aOR-iga 2,94 (95% CI: 2,07...4,17). Kumulatiivsete annuse ja ravivastuse suhet täheldati ka lümfoomi puhul, mille aOR oli 4,06 (95% CI: 2,60...6,33) sama kumulatiivse annuse lävendiga. Ei ole teada, mil määral klosapiiniga ravitud patsientide hematoloogiline jälgimine võib neid hinnanguid mõjutada.

Pakendi infoleht

Lõik 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Sagedus „teadmata“: **verevähk (vereloome pahaloomuline kasvaja)**

Klosapiiniga ravitud patsientidel on täheldatud vähest verevähki haigestumise riski suurenemist, eriti pikema ravi korral.

Sümptomid võivad hõlmata

- **seletamatut palavikku**
- **turses lümfisõlmi**
- **püsivat infektsiooni ravi ajal**
- **kaalukaotust**
- **äärmuslikku väsimust**
- **punetust**
- **õist higistamist**
- **kergesti tekkivaid verevalumeid või veritsust**

DRESS (ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Lisada tuleb järgmine hoiatus:

Masked nahakõrvaltoimed (severe cutaneous adverse reaction, SCAR)

Klosapiiniga seoses on teatatud eluohtlikust või surmaga lõppevast ravimireaktsioonist koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome, DRESS) (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb teavitada DRESS-i sümptomitest ja neid tuleb hoolikalt jälgida.

Sellele reaktsioonile viitavate nähtude ja sümptomite ilmnemisel tuleb ravi klosapiiniga viivitamatult lõpetada ning kaaluda muud (asjakohast) ravi.

Kui patsiendil on klosapiini kasutamisel tekkinud DRESS, siis ei tohi sellel patsiendil enam kunagi taas alustada ravi klosapiiniga.

Pakendi infoleht

Lõik 2. Mida on vaja teada enne [ravimi nimetuse] võtmist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud. – Olge [ravimi nimetusega] eriti ettevaatlik:

Enne [ravimi nimetuse] võtmist pidage nõu oma arstiga:

kui teil on kunagi pärast [ravimi nimetuse] võtmist tekkinud tõsine nahalööve või naha ketendamine, villid ja/või haavandid suus.

See ravim võib põhjustada raskeid nahareaktsioone. Lõpetage klosapiini võtmine ja pöörduge viivitamatult arsti poole, kui märkate mõnda sümptomit, mis on seotud tõsiste nahareaktsioonidega.

Klosapiini ja valproaadi vahelised koostoimed (DDI): võimalik toime müokardiidile

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.5

Üheaegne ravi klosapiini ja valproehappega võib suurendada neutropeeniat ja klosapiinist tingitud müokardiidi riski. Kui on vaja kasutada klosapiini koos valproehappega, tuleb patsienti hoolikalt jälgida.

[...]

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek novembris 2025
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	05.01.2026
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	26.02.2026