

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt klotsapiinia koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Umpilisäketulehdus

PRAC:n mielestä klotsapiinin ja umpilisäketulehduksen välistä syy-yhteyttä ei voida poissulkea ja se on vähintään kohtuullisen mahdollinen, kun huomioidaan saatavilla olevat lääketurvatieidot ja niitä tukeva retrospektiivinen kohorttitutkimus. Ehdotettu mekanismi on yhdenmukainen klotsapiinin muiden ruoansulatuselimistöön kohdistuvien komplikaatioiden kanssa. Kun huomioidaan näytön vakavuus ja yhdenmukaisuus, katsotaan tarpeelliseksi päivittää valmisteyhteenvedon kohtia 4.4 ja 4.8 sekä vastaavia kohtia pakkausselosteessa. PRAC:n johtopäätös on, että klotsapiinia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

Hematologiset maligniteetit

PRAC:n mielestä klotsapiinialtistuksen ja hematologisten maligniteettien välistä syy-yhteyttä ei voida poissulkea ja se on vähintään kohtuullisen mahdollinen, kun huomioidaan epidemiologisten tutkimusten kumulatiivinen näyttö ja todennäköinen biologinen mekanismi. Kun huomioidaan näytön vakavuus ja yhdenmukaisuus, katsotaan tarpeelliseksi päivittää valmisteyhteenvedon kohtaa 4.8 sekä vastaavia kohtia pakkausselosteessa. PRAC:n johtopäätös on, että klotsapiinia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

DRESS (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä)

PRAC pitää klotsapiinin ja DRESS:n välistä syy-yhteyttä vähintään kohtuullisen mahdollisena, kun huomioidaan spontaaneista ilmoituksista ja kirjallisuudesta saatavilla oleva kumulatiivinen näyttö vaikeista ihoreaktioista (SCAR) ja jo osoitettu syy-yhteys klotsapiinin ja DRESS:n välillä. PRAC:n mielestä varoitus kohdassa 4.4 on tarpeen, jotta terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat tiedostavat asian ja tunnistavat haitan varhain. PRAC:n johtopäätös on, että klotsapiinia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

Klotsapiini ja valproaatti: lääkkeiden välinen yhteisvaikutus sekä mahdolliset vaikutukset sydänlihastulehdukseen

PRAC pitää syy-yhteyttä vähintään kohtuullisen mahdollisena, kun huomioidaan saatavilla olevat julkaistut tiedot riskistä, joka liittyy valproiinihappoa (VPA) koskevaan lääkkeiden väliseen yhteisvaikutukseen. Tutkimukset osoittavat yhdenmukaisesti, että haittavaikutusten ilmaantuvuus on suurempaa valproiinihapon ja klotsapiinin yhdistelmäkäytössä. Tutkimukset viittaavat siihen, että valproiinihapon käyttö klotsapiinihoidon aloittamisen aikaan on riskitekijä klotsapiinin aiheuttamille tulehduksille ja vakaville haittatapahtumille, kuten sydänlihastulehdukselle. PRAC:n johtopäätös on, että klotsapiinia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on samaa mieltä PRAC:n yleisistä johtopäätöksistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Klotsapiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että klotsapiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino säilyy muuttumattomana, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh suosittelee myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muuttamista.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkevalmisteiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Umpilisäketulehdus

Valmisteyhteenvedo

Kohta 4.4 Varoitukset ja varotoimet
(...)

Antikolinergiset vaikutukset

<INN>-valmisteella on antikolinergisiä vaikutuksia, ja se saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia kaikkialla elimistössä. Tämän vuoksi eturauhasen liikakasvusta tai ahdaskulmaglaukoomasta kärsiviä potilaita on tarkkailtava huolellisesti. Ilmeisesti antikolinergisten ominaisuuksiensa vuoksi <INN>-hoitoon on liittynyt vaikeusasteeltaan vaihtelevaa suoliston peristaltiikan huononemista vaihdellen ummetuksesta suoliobstruktiioon, ulosteen pakkautumiseen, paralyyttiseen ileukseen, umpilisäketulehdukseen, megakooloniin ja suolistoinfarktiin/suoli-iskemiaan (ks. kohta 4.8). Harvoissa tapauksissa nämä ovat johtaneet kuolemaan. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa, jos potilas saa samanaikaisesti lääkitystä, jonka tiedetään aiheuttavan ummetusta (erityisesti antikolinergiset lääkkeet kuten eräät psykoosilääkkeet, masennuslääkkeet ja Parkinson-lääkkeet), tai hänellä on ollut paksusuolisairaus tai hänelle on tehty alavatsan alueen leikkaus, koska ne voivat pahentaa tilannetta. On tärkeää, että ummetus otetaan huomioon ja sitä hoidetaan aktiivisesti.

Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus on lisättävä luokkaan Ruoansulatuselimistö esiintymistiheydellä tuntematon (uusi teksti alleviivattu ja lihavoitu):

Esiintyvyys tuntematon: **Umpilisäketulehdus** *, **, ***

* Markkinoille tulon jälkeen havaittuja spontaanisti ilmoitettuja tapausselesteista ja kirjallisuudesta esiinnousseita haittavaikutuksia.

** Nämä haittavaikutukset olivat joskus kuolemaan johtavia.

***** Mukaan lukien puhjennut umpilisäketulehdus**

Pakkausseloste

Kohta 2 Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat X-valmistetta

Varoitukset ja varotoimet

Ota yhteys lääkäriin välittömästi ennen seuraavan <Tuote>-tabletin ottoa, jos

- **Sinulle ilmaantuu umpilisäketulehduksen oireita ja löydöksiä; näitä voivat olla voimakas ja paheneva vatskipu, joka alkaa navan läheltä ja siirtyy alemmas oikealle ja jota liike, yskä tai alueen painaminen pahentavat. Muita oireita voivat olla ummetus, vatsan turvotus, huonovointisuus, lievä kuume, oksentelu, ruokahaluttomuus ja ripuli. Lääkärin on tutkittava sinut kiireellisesti.**

Kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaatia välitöntä lääkärinhoitoa. Ota yhteys lääkäriin välittömästi ennen seuraavan <Tuote>-tabletin ottoa, jos sinulla on jokin seuraavista:

Esiintymistiheys ”tuntematon”: **umpilisäketulehdus (appendisiitti)**

Hematologiset maligniteetit

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.8 Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka: Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)

Esiintyvyys ”tuntematon”: **Hematologinen syöpä**

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Hematologinen maligniteetti

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että klotsapiinin ja hematologisen maligniteetin välillä on kumulatiivinen annoksesta ja ajasta riippuvainen yhteys. Laajassa kohorttitutkimuksessa hematologisen maligniteetin absoluuttinen kehittymisriski oli 61 tapausta 100 000:ta henkilövuotta kohti klotsapiinia saaneilla potilailla ja 41 tapausta 100 000:ta henkilövuotta kohti muita psykoosilääkkeitä saaneilla potilailla. Tämä vastaa 0,7 %:a klotsapiinin käyttäjistä ja 0,5 %:a toisen ryhmän potilaista, keskimäärin 12,3 vuoden seurannan aikana. Suureen kumulatiiviseen klotsapiinialtistukseen liittyi vakioitu ristosuhde (aOR) 3,35 (95 %:n luottamusväli: 2,22–5,05) ja hoidon kesto ≥ 5 vuotta, jonka aOR oli 2,94 (95 %:n luottamusväli: 2,07–4,17). Kumulatiivinen annos–vastesuhde havaittiin myös lymfooman suhteen; sen aOR oli 4,06 (95 %:n luottamusväli: 2,60–6,33), kun kumulatiivinen annosraja oli sama. Ei tiedetä, missä määrin klotsapiinihoitoa saavien potilaiden hematologinen seuranta mahdollisesti vaikuttaa näihin arvioihin.

Pakkausseloste

Kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset

Esiintymistiheys ”tuntematon”: **verisyöpä (hematologinen syöpä)**

Klotsapiinia ottavilla potilailla on havaittu etenkin pitkäaikaishoidossa hieman suurentunut verisyövän riski.

Mahdollisia oireita:

- **kuume, jonka aiheuttajaa ei tunneta**
- **suurentuneet imusolmukkeet**
- **itsepintaiset infektiot hoidon aikana**
- **laihtuminen**
- **voimakas väsymys**
- **punoitus**
- **yöhikoilu**
- **mustelma- tai verenvuotoherkkyys**

DRESS (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä)

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Varoitus on lisättävä seuraavasti:

Vaikeat ihoreaktiot (SCAR)

Klotsapiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja koko elimistöön vaikuttava oireyhtymä (DRESS), joka voi olla henkeä uhkaava tai kuolemaan johtava (katso kohta 4.8).

Potilaille on kerrottava DRESS:n oireista ja löydöksistä ja heitä on seurattava tarkoin.

Jos tähän reaktioon viittaavia oireita ja löydöksiä ilmenee, klotsapiinin käyttö on lopetettava heti ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa (tarpeen mukaan).

Jos potilaalle on klotsapiinin käytön yhteydessä kehittynyt DRESS, klotsapiinihoitoa ei saa enää koskaan aloittaa uudelleen kyseiselle potilaalle.

Pakkausseloste

Kohta 2 – Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat [tuotenimi]-valmistetta

Varoitukset ja varotoimet – Noudata erityistä varovaisuutta [Tuotenimi]-hoidossa:

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat [tuotenimi]-valmistetta, jos

sinulle on ilmaantunut joskus aiemmin [tuotenimi]-valmisteen ottamisen jälkeen vaikea ihottuma tai ihon kuoriutumista, rakkulointia ja/tai suun haavaumia.

Tämä lääke voi aiheuttaa vakavia ihoreaktioita. Lopeta klotsapiinin käyttö ja hakeudu lääkäriin heti, jos huomaat jonkin tällaisiin vakaviin ihoreaktioihin liittyvän oireen.

Klotsapiini ja valproaatti: lääkkeiden välinen yhteisvaikutus sekä mahdolliset vaikutukset sydänlihastulehdukseen

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.5

Klotsapiinin ja valproiinihapon samanaikainen käyttö voi lisätä neutropenian ja klotsapiinin aiheuttaman sydänlihastulehduksen riskiä. Jos klotsapiinin ja valproiinihapon samanaikainen käyttö on tarpeen, sitä on seurattava huolellisesti.

[...]

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	Marraskuu 2025 CMDh:n kokous
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	05.01.2026
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	26.02.2026