

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant la clozapine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Appendicite

Au vu des données de pharmacovigilance disponibles, corroborées par une étude de cohorte rétrospective, le PRAC considère qu'on ne peut exclure l'existence d'un lien de causalité entre la clozapine et l'appendicite et que ce lien représente au moins une possibilité raisonnable. Le mécanisme proposé est cohérent avec d'autres complications gastro-intestinales associées à la clozapine. Compte tenu de la gravité et de la cohérence des données recueillies, une mise à jour des rubriques 4.4 et 4.8 du résumé des caractéristiques du produit, ainsi que des rubriques correspondantes de la notice, est jugée nécessaire. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant la clozapine doivent être modifiées en conséquence.

Cancers hématologiques

Compte tenu des données cumulées recueillies dans le cadre d'études épidémiologiques et d'un mécanisme biologique plausible, le PRAC considère qu'on ne peut exclure l'existence d'un lien de causalité entre l'exposition à la clozapine et les cancers hématologiques et que ce lien représente au moins une possibilité raisonnable. Compte tenu de la gravité et de la cohérence des données recueillies, une mise à jour de la rubrique 4.8 du résumé des caractéristiques du produit, ainsi que de la rubrique correspondante de la notice, est jugée nécessaire. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des spécialités contenant la clozapine doivent être modifiées en conséquence.

Syndrome de DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Syndrome*, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et syndrome systémique)

Compte tenu des données cumulées disponibles issues des rapports de cas spontanés et de la littérature relatives aux réactions indésirables cutanées sévères et de l'existence d'un lien de causalité entre la clozapine et le syndrome de DRESS, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre la clozapine et le syndrome de DRESS représente au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC estime qu'il est nécessaire d'ajouter une mise en garde dans la rubrique 4.4 afin de sensibiliser les professionnels de santé et les patients en vue d'une identification précoce. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des spécialités contenant la clozapine doivent être modifiées en conséquence.

Interaction médicamenteuse entre la clozapine et l'acide valproïque : effets potentiels sur la myocardite

Compte tenu des données disponibles publiées dans la littérature concernant le risque associé à l'interaction médicamenteuse avec l'acide valproïque (VPA), le PRAC considère qu'un lien de causalité représente au moins une possibilité raisonnable. Les études indiquent de façon cohérente une incidence plus élevée d'effets indésirables lorsque l'acide valproïque est associé à la clozapine, et suggèrent que la prise d'acide valproïque (VPA) au moment de l'instauration de la clozapine constitue un facteur de risque d'inflammation induite par la clozapine ainsi que d'événements indésirables graves tels que la myocardite. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des spécialités contenant la clozapine doivent être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la clozapine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la clozapine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Appendicite

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.4, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
(...)

Effets anticholinergiques

<INN> a une activité anticholinergique qui peut induire des effets indésirables dans l'ensemble de l'organisme. Une surveillance attentive s'impose en présence d'une hypertrophie de la prostate et d'un glaucome à angle fermé. Probablement en raison de ses propriétés anticholinergiques, <INN> a été associé à des degrés de perturbations variables du péristaltisme intestinal, allant de la constipation à l'occlusion intestinale, au fécalome, à l'iléus paralytique, à l'**appendicite**, au mégacôlon et à l'infarctus/ischémie intestinal(e) (voir rubrique 4.8). Ces cas ont eu une issue fatale dans de rares occasions. Une vigilance particulière est nécessaire chez les patients recevant parallèlement des médicaments connus pour provoquer une constipation (en particulier les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques comme certains antipsychotiques, certains antidépresseurs et certains antiparkinsoniens), et chez les patients ayant des antécédents de colopathie ou d'intervention chirurgicale abdominale basse, qui risquerait d'aggraver la situation. Il est vital de dépister et de traiter activement la constipation.

Rubrique 4.8

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans la SOC Affections gastro-intestinales dans la catégorie « Fréquence indéterminée » (le nouveau texte est souligné et en gras) :

Fréquence indéterminée : **Appendicite** *, **, ***

* Effets indésirables issus de l'expérience après commercialisation via les rapports de cas spontanés et de la littérature.

** Ces effets indésirables ont été parfois fatals.

*** **Y compris appendicite perforée**

Notice

Rubrique 2, Quelles sont les informations à connaître avant de prendre X ?

Avertissements et précautions

Prévenez immédiatement votre médecin avant de prendre le prochain comprimé de <produit> :

- **si vous présentez des signes ou des symptômes d'appendicite : ceux-ci peuvent inclure une douleur abdominale intense et croissante, débutant près du nombril et se déplaçant vers le côté inférieur droit, et qui est aggravée par les mouvements, la toux ou une pression sur la zone. D'autres signes peuvent inclure une constipation, une sensation de malaise en raison de ballonnements intestinaux, une légère fièvre, des vomissements, une perte d'appétit ou une diarrhée. Votre médecin devra vous soumettre à un examen médical urgent.**

Rubrique 4, Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Certains effets indésirables peuvent être graves et nécessiter des soins médicaux immédiats. Contactez immédiatement votre médecin avant de prendre le prochain comprimé de <produit> si vous ressentez l'un des symptômes suivants :

Fréquence indéterminée : **inflammation de l'appendice (appendicite)**

Cancers hématologiques

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.8, Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes : tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)

Fréquence indéterminée : **cancers hématologiques**

Description de certains effets indésirables

Cancers hématologiques

Des études épidémiologiques ont démontré une association dépendante de la dose cumulée et du temps, entre la clozapine et les cancers hématologiques. Dans une vaste étude de cohorte, le risque absolu de développer un cancer hématologique était de 61 cas pour 100 000 personnes-années chez les patients traités par clozapine, contre 41 cas pour 100 000 personnes-années chez ceux recevant d'autres antipsychotiques, ce qui correspond à un risque absolu de 0,7 % chez les utilisateurs de clozapine contre 0,5 % dans l'autre groupe, sur une durée moyenne de suivi de 12,3 ans. Une exposition cumulative élevée à la clozapine a été associée à un odds ratio ajusté (ORa) de 3,35 (IC à 95 % : 2,22 – 5,05), et une durée de traitement ≥ 5 ans à un ORa de 2,94 (IC à 95 % : 2,07 – 4,17). Une relation dose cumulée/réponse a également été observée pour le lymphome, avec un ORa de 4,06 (IC à 95 % : 2,60 – 6,33) au même seuil de dose cumulée. La mesure dans laquelle la surveillance hématologique des patients traités par clozapine peut avoir une incidence sur ces estimations demeure inconnue.

Notice

Rubrique 4, Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Fréquence indéterminée : **cancer du sang (cancer hématologique)**

Un risque légèrement accru de développer un cancer du sang a été observé chez les patients prenant de la clozapine, en particulier en cas de traitement prolongé.

Les symptômes pourraient comprendre :

- **fièvre inexpliquée**
- **ganglions gonflés**
- **infections persistantes pendant le traitement**
- **perte de poids**
- **fatigue extrême**
- **rougeur**
- **sueurs nocturnes**
- **ecchymoses ou saignements faciles**

Syndrome de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Syndrome, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et syndrome systémique)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit :

Réactions indésirables cutanées sévères

Des cas de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et syndrome systémique (DRESS), pouvant engager le pronostic vital ou être fatals, ont été rapportés en lien avec la clozapine (voir rubrique 4.8).

Il convient d'informer les patients des signes et symptômes du syndrome de DRESS et de les surveiller étroitement.

Si des signes et symptômes évocateurs de cette réaction apparaissent, la prise de clozapine doit être immédiatement arrêtée et un autre traitement doit être envisagé (selon les besoins).

Si le patient a développé un syndrome de DRESS lors de l'utilisation de la clozapine, le traitement par clozapine ne doit plus jamais être réinstauré chez ce patient.

Notice

Rubrique 2 – Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [nom du produit] ?

Avertissements et précautions – Prenez des précautions particulières avec [nom du produit] :

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre [nom du produit] :

Si vous avez déjà développé une éruption cutanée sévère ou une desquamation de la peau, des cloques et/ou des plaies dans la bouche après avoir pris [nom du produit].

Ce médicament peut provoquer des réactions cutanées graves. Arrêtez le traitement par clozapine et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes associés à ces réactions cutanées graves.

Interaction médicamenteuse entre la clozapine et l'acide valproïque : effets potentiels sur la myocardite

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.5

Le traitement concomitant par clozapine et acide valproïque peut augmenter le risque de neutropénie et de myocardite induite par la clozapine. Si l'utilisation concomitante de clozapine et d'acide valproïque est nécessaire, une surveillance minutieuse doit impérativement être instaurée.

[...]

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de novembre 2025
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	5 janvier 2026
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	26 février 2026