

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za klopazin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Apendicitis

Na temelju dostupnih farmakovigilancijskih podataka koje podržava retrospektivno kohortno ispitivanje, PRAC smatra da se uzročno-posljedična povezanost između klopapina i apendicitisa ne može isključiti te je barem razumna mogućnost. Pretpostavljeni mehanizam u skladu je s drugim gastrointestinalnim komplikacijama klopapina. S obzirom na ozbiljnost i dosljednost dokaza, ažuriranje dijelova 4.4 i 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka te odgovarajućih dijelova upute o lijeku smatra se neophodnim. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno ažurirati informacije o lijeku za lijekove koji sadrže klopazin.

Hematološke zloćudne bolesti

S obzirom na kumulativne dokaze iz epidemioloških ispitivanja i vjerojatan biološki mehanizam, PRAC smatra da se uzročno-posljedična povezanost između izlaganja klopapinu i hematoloških zloćudnih bolesti ne može isključiti te je barem razumna mogućnost. S obzirom na ozbiljnost i dosljednost dokaza, ažuriranje dijela 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka te odgovarajućih dijelova upute o lijeku smatra se neophodnim. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno ažurirati informacije o lijeku za lijekove koji sadrže klopazin.

Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS)

S obzirom na dostupne podatke o teškim kožnim reakcijama (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) na temelju kumulativnih dokaza iz spontanijh prijava i literature te uzimajući u obzir činjenicu da je uzročno-posljedična povezanost između klopapina i DRESS-a već ustanovljena, PRAC smatra da je uzročno-posljedična povezanost između klopapina i DRESS-a barem razumna mogućnost. PRAC smatra upozorenje u dijelu 4.4 neophodnim za podizanje svijesti zdravstvenih radnika i bolesnika s ciljem ranog prepoznavanja. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno ažurirati informacije o lijeku za lijekove koji sadrže klopazin.

Interakcija lijekova (engl. *drug-drug interaction*, DDI) između klopapina i valproata: mogući učinci na miokarditis

S obzirom na dostupne podatke o riziku povezanom s interakcijom lijekova s valproatnom kiselinom (VPA) objavljene u literaturi, PRAC smatra da je uzročno-posljedična povezanost barem razumna mogućnost. Ispitivanja dosljedno pokazuju veću incidenciju nuspojava pri istodobnoj primjeni valproatne kiseline i klopapina te upućuju na to da je valproatna kiselina (VPA) tijekom početka liječenja klopapinom čimbenik rizika za klopapinom induciranu upalu i ozbiljne štetne događaje poput miokarditisa. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno ažurirati informacije o lijeku za lijekove koji sadrže klopazin.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CMDh je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za klopazin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) klopazin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku. CMDh preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, izbrisani tekst je ~~precrtan~~)

Apendicitis

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi
(...)

Antikolinergični učinci

<INN> ima antikolinergično djelovanje, koje može izazvati nuspojave u čitavom tijelu. Potreban je pažljivi nadzor bolesnika s povećanom prostatom i glaukomom uskog kuta. Vjerojatno zbog svojih antikolinergičnih svojstava, <INN> se povezuje s različitim stupnjevima poremećaja crijeвне peristaltike, koji se kreću od konstipacije do crijevne opstrukcije, zastoja stolice, paralitičkog ileusa, apendicitisa, megakolona i infarkta/ishemije crijeva (vidjeti dio 4.8). U rijetkim prilikama su ovi slučajevi imali smrtni ishod. Posebna pažnja je potrebna u bolesnika koji istovremeno uzimaju lijekove za koje se zna da uzrokuju konstipaciju (osobito one s antikolinergičkim svojstvima kao što su neki antipsihotici, antidepresivi te antiparkinsonici), u onih koji u anamnezi navode bolest debelog crijeva ili kirurški zahvat u donjem abdomenu jer to može pogoršati stanje. Od životne je važnosti prepoznati i aktivno liječiti konstipaciju.

Dio 4.8

Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati pod poremećaje probavnog sustava unutar klasifikacije organskih sustava s učestalošću „nepoznato” (novi tekst je podcrtan i podebljan):

Učestalost „nepoznato”: **Apendicitis** *, **, ***

* Nuspojave izvedene iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet putem spontanijh prijava i izvješća o slučajevima iz literature

** Neki su slučajevi imali smrtni ishod

*** **Uključujući perforirani apendicitis**

Uputa o lijeku

Dio 2 Što morate znati prije nego počnete uzimati X

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku odmah, prije nego uzmete sljedeću tabletu lijeka <Lijek>

- **Ako razvijete znakove i simptome upale crvuljka (apendicitis); oni mogu uključivati jaku bol u trbuhu s tendencijom pogoršanja, koja počinje u blizini pupka i premješta se na donju desnu stranu, pogoršava se kretanjem, kašljanjem ili pritiskom na bolno područje. Drugi znakovi uključuju zatvor, malaksalost s oticanjem trbuha, blagu vrućicu, povraćanje, gubitak apetita ili proljev. Bit će Vam potreban hitan pregled Vašeg liječnika.**

Dio 4 Moguće nuspojave

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevati hitnu medicinsku pomoć. Odmah se javite svom liječniku, prije nego uzmete sljedeću tabletu lijeka <Lijek> ako iskusite bilo što od navedenog:

Učestalost „nepoznato”: **upala crvuljka (apendicitis)**

Hematološke zloćudne bolesti

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.8 Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava: dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Učestalost „nepoznato”: Hematološka zloćudna bolest

Opis odabranih nuspojava

Hematološka zloćudna bolest

Epidemiološka ispitivanja pokazala su povezanost između klopapina i hematološke zloćudne bolesti ovisnu o kumulativnoj dozi i vremenu. U velikom kohortnom ispitivanju apsolutni rizik od razvijanja zloćudne hematološke bolesti bio je 61 slučaj na 100 000 osoba-godina među bolesnicima liječenim klopapinom naspram 41 slučaj na 100 000 osoba-godina među onima koji su primali druge antipsihotičke lijekove, što odgovara 0,7 % među korisnicima klopapina naspram 0,5 % u drugoj skupini, tijekom praćenja u srednjem trajanju od 12,3 godine. Visoka kumulativna izloženost klopapinu bila je povezana s prilagođenim omjerom izgleda (engl. *adjusted odds ratio*, aOR) od 3,35 (95 % CI: 2,22 – 5,05) i trajanjem liječenja ≥ 5 godina uz aOR od 2,94 (95 % CI: 2,07 – 4,17). Odnos između kumulativne doze i odgovora je također uočen za limfom, uz aOR od 4,06 (95 % CI: 2,60 – 6,33) pri istom pragu kumulativne doze. Nije poznato u kojoj mjeri hematološko praćenje bolesnika liječenih klopapinom može doprinijeti tim procjenama.

Uputa o lijeku

Dio 4 Moguće nuspojave

Učestalost „nepoznato”: rak krvi (hematološka zloćudna bolest)

U bolesnika koji uzimaju klopapin uočeno je malo povećanje rizika od razvoja raka krvi, osobito u slučajevima duljeg liječenja.

Simptomi mogu uključivati

- neobjašnjivu vrućicu
- otечene žlijezde
- ustrajne infekcije tijekom liječenja
- gubitak tjelesne težine
- krajnji umor
- crvenilo
- noćno znojenje
- lako stvaranje modrica ili krvarenje

Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Treba dodati upozorenje kako slijedi:

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR)

Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) koja može biti opasna po život ili imati smrtni ishod prijavljena je pri liječenju klopapinom (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome DRESS-a i pomno ih nadzirati.

Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na tu reakciju, liječenje klopapinom potrebno je odmah prekinuti i razmotriti zamjensko liječenje (ako je prikladno).

Ako je bolesnik razvio DRESS uz primjenu klopapina, taj se bolesnik više nikada ne smije ponovno liječiti klopapinom.

Uputa o lijeku

Dio 2 – Što morate znati prije nego počnete uzimati [naziv lijeka]

Upozorenja i mjere opreza – budite osobito oprezni s lijekom [naziv lijeka]:

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete [naziv lijeka]:

Ako ste ikada razvili teški kožni osip ili ljuštenje kože, mjehuriće i / ili ranice u ustima nakon uzimanja [naziv lijeka].

Ovaj lijek može prouzročiti ozbiljne kožne reakcije. Prekinite primjenu klopapina i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma povezanih s navedenim ozbiljnim kožnim reakcijama.

Interakcija lijekova (engl. *drug-drug interaction*, DDI) između klopapina i valproata: mogući učinci na miokarditis

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.5

Istodobno liječenje klopapinom i valproatnom kiselinom može povećati rizik od neutropenije i miokarditisa uzrokovanog klopapinom. Ako je istovremena primjena klopapina i valproatne kiseline neophodna, potrebno je pažljivo praćenje.

[...]

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u studenom 2025.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	05. siječanj 2026.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	26. veljače 2026.