

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások
indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) klozapinra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Appendicitis

Egy retrospektív kohorszvizsgálat által alátámasztott, rendelkezésre álló farmakovigilanciái adatok alapján a PRAC véleménye szerint a klozapin alkalmazása és az appendicitis kialakulása közötti ok-okozati összefüggés fennállása nem zárható ki, és legalábbis észszerű lehetőség. A javasolt mechanizmus összhangban van a klozapin egyéb gyomor-bélrendszeri szövődményeivel. A bizonyítékok súlyosságára és következetességére tekintettel az alkalmazási előírás 4.4 és 4.8 pontjának, valamint a betegtájékoztató megfelelő pontjainak frissítése szükséges. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a klozapint tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Hematológiai rosszindulatú daganatok

Az epidemiológiai vizsgálatokból származó kumulatív bizonyítékok és a valószínűsíthető biológiai mechanizmus alapján a PRAC véleménye szerint a klozapin alkalmazása és a hematológiai rosszindulatú daganatok kialakulása közötti ok-okozati összefüggés fennállása nem zárható ki, és legalábbis észszerű lehetőség. A bizonyítékok súlyosságára és következetességére tekintettel az alkalmazási előírás 4.8 pontjának, valamint a betegtájékoztató megfelelő pontjának frissítése szükséges. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a klozapint tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

DRESS (eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció)

Tekintettel a SCAR-reakciókról a spontán beszámolók és a szakirodalom alapján összegyűlt kumulatív bizonyítékokból rendelkezésre álló adatokra, valamint figyelembe véve, hogy a klozapin és a DRESS között már megállapították az ok-okozati összefüggést, a PRAC véleménye szerint a klozapin alkalmazása és a DRESS kialakulása közötti ok-okozati összefüggés fennállása legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC szükségesnek tartja egy figyelmeztetés beillesztését a 4.4 pontba annak érdekében, hogy felhívja az egészségügyi szakemberek és a betegek figyelmét a korai felismerés fontosságára. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a klozapint tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A klozapin és a valproát közötti gyógyszerköölcsönhatás: a myocarditisra gyakorolt lehetséges hatások

Tekintettel a valproinsavval (VPA) való gyógyszerköölcsönhatással kapcsolatos kockázatról a szakirodalomból rendelkezésre álló, közzétett adatokra, a PRAC véleménye szerint az ok-okozati összefüggés fennállása legalábbis észszerű lehetőség. A vizsgálatok következetesen azt mutatják, hogy a valproinsav és a klozapin együttes alkalmazása esetén magasabb a gyógyszer mellékhatások incidenciája, és arra utalnak, hogy a valproinsav (VPA) alkalmazása a klozapin bevezetése során kockázati tényezőt jelent a klozapin által kiváltott gyulladás és súlyos mellékhatások, például a myocarditis szempontjából. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a klozapint tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és ajánlásának indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A kizapinra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a klozapin hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzza és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzza)

Appendicitis

Alkalmazási előírás

4.4 pont Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések (...)

Antikolinerg hatások

A <INN>-nak antikolinerg hatása is van, amely teljes szervezetet érintő nemkívánatos hatásokat okozhat. Szoros ellenőrzésre van szükség prostata-megnagyobbodás és szűkzugú glaucoma esetén. Valószínűleg az antikolinerg tulajdonságok miatt a <INN> összefüggésbe hozható a bélperisztaltika különböző mértékű károsodásával, a szorulástól a bélelzáródásig, scybala kialakulásáig, paralyticus ileusig, **appendicitisig**, megacolonig és bélfarktusig/ischaemiáig (lásd 4.8 pont). Ritka esetekben ezek fatális kimenetelűek voltak. Különleges elővigyázatosság szükséges azon betegek esetében, akik egyidejűleg egyéb, szorulást okozó gyógyszert is kapnak (különösen az antikolinerg tulajdonságokkal rendelkezők, pl. bizonyos antipszichotikumok, antidepresszívumok és antiparkinson gyógyszerek), valamint azoknál, akiknek az anamnézisében vastagbélbetegség vagy alhasi műtét szerepel, mivel ezek az állapotok fokozhatják a problémák kialakulását. Létfontosságú, hogy a székrekedést felismerjék, és aktívan kezeljék.

4.8 pont

A következő mellékhatást kell hozzáadni az „Emésztőrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszeri kategória alatt, a „nem ismert” gyakorisági kategórián belül (az új szöveg aláhúzza és vastag betűvel kiemelve):

Nem ismert gyakoriság: **Appendicitis** *, **, ***

* A gyógyszer okozta mellékhatások a forgalomba hozatalt követően, spontán esetismertetésekkel és szakirodalmi esetekkel szerzett tapasztalatokból származtak.

** Néhány eset halálos kimenetelű volt.

*** **Beleértve a perforált appendicitist.**

Betegtájékoztató

2. pont Tudnivalók a(z) X szedése előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mielőtt bevenné a következő <gyógyszer neve> tablettát, tájékoztassa kezelőorvosát, ha:

- **vakbélgyulladás jelei és tünetei jelentkeznek Önnél, például intenzív és erősödő hasi fájdalom, amely a köldök környékéről indul és a jobb alhas felé sugárzik, mozgásra, köhögésre vagy nyomásra fokozódik. Egyéb jelei lehetnek a székrekedés, a haspuffadás, a rossz közérzet, a hőemelkedés, a hányás, az étvágytalanság vagy a hasmenés. Haladéktalanul forduljon orvosához sürgős kivizsgálás céljából.**

4. pont Lehetséges mellékhatások

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek, és azonnali orvosi ellátást igényelnek:

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt bevenné a következő <gyógyszer neve> tablettát, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

Gyakoriság „nem ismert”: **a vakbél féregnyúlvány nevű részének gyulladása (vakbélgyulladás, appendicitisz)**

Hematológiai rosszindulatú daganatok

Alkalmazási előírás

4.8 pont Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Szervrendszeri kategória: Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)

„Nem ismert” gyakoriság: Hematológiai rosszindulatú daganatok

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hematológiai rosszindulatú daganatok (HM)

Az epidemiológiai vizsgálatok kumulatív dózis- és időfüggő összefüggést mutattak ki a klozapin alkalmazása és a hematológiai rosszindulatú daganatok kialakulása között. Egy nagy kohorszvizsgálatban a hematológiai rosszindulatú daganatok kialakulásának abszolút kockázata 100 000 betegévre vetítve 61 eset volt a klozapinnal kezelt betegek körében, szemben a más antipszichotikumot kapó csoportban előforduló 41 esettel, ami átlagosan 12,3 éves utánkövetés során 0,7%-os arányt jelentett a klozapin-csoportban, míg a másik csoportban 0,5%-ot. Magas kumulatív klozapin-expozíció esetén a korrigált esélyhányados (aOR) 3,35 (95%-os CI: 2,22–5,05) volt, ≥ 5 éves kezelés esetén pedig 2,94 (95%-os CI: 2,07–4,17) volt. Kumulatív dózis-hatás összefüggést lymphoma esetén is megfigyeltek, ahol a korrigált esélyhányados 4,06 (95%-os CI: 2,60–6,33) volt ugyanazon kumulatív dózishatár mellett. Nem ismert, hogy a klozapinnal kezelt betegek hematológiai monitorozása milyen mértékben befolyásolja ezeket a becsléseket.

Betegtájékoztató

4. pont Lehetséges mellékhatások

Gyakoriság „nem ismert”: vérrák (hematológiai rosszindulatú daganatok)

A klozapint szedő betegeknél a vérrák kialakulásának kis mértékben megnövekedett kockázatát figyelték meg, különösen hosszabb ideig tartó kezelés esetén.

A tünetek a következők lehetnek

- megmagyarázhatatlan láz
- duzzadt mirigyek,
- tartós fertőzések a kezelés alatt
- testtömegcsökkenés
- jelentős fáradtság
- bőrpír
- éjszakai verejtékezés
- könnyen kialakuló véraláfutások vagy vérzés

DRESS (eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció)

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

Ezt a pontot a következő figyelmeztetéssel kell kiegészíteni:

Bőrt érintő, súlyos mellékhatások (SCARs)

A klozapinnal kapcsolatban beszámoltak eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) elfordulásáról, amely életveszélyes vagy halálos kimenetelű is lehet (lásd 4.8 pont).

A betegeket tájékoztatni kell a DRESS jeleiről és tüneteiről, és szoros monitorozás szükséges. Ha ilyen reakcióra utaló jelek vagy tünetek jelennek meg, a klozapin-kezelést azonnal le kell állítani, és másik megfelelő kezelést kell fontolóra venni (ha szükséges).

Ha a betegnél DRESS alakult ki a klozapin alkalmazása kapcsán, a betegnél soha nem kezdhető újra a klozapin-kezelés.

Betegtájékoztató

2. pont – Tudnivalók a [gyógyszer neve] szedése előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések – Óvatosan alkalmazza a [gyógyszer neve]-t:

A [gyógyszer neve] szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

Ha korábban bármikor súlyos bőrkiütés, bőrhámlás, hólyagosodás és/vagy szájfekély jelentkezett Önnél a [gyógyszer neve] szedését követően.

Ez a gyógyszer súlyos bőrreakciókat okozhat. Hagyja abba a klozapin alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az ezekkel a súlyos bőrreakciókkal kapcsolatos tünetek bármelyikét észleli.

A klozapin és a valproát közötti gyógyszerkölcsonhatás: a myocarditisra gyakorolt lehetséges hatások

Alkalmazási előírás

- 4.5 pont

A klozapin és a valproinsav egyidejű alkalmazása növelheti a neutropenia és a klozapin által kiváltott myocarditis kockázatát. Ha a klozapin valproinsavval történő egyidejű alkalmazása szükséges, a beteget gondosan monitorozni kell.

[...]

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2025. novemberi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2026.01.05
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2026.02.26