

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir klózapín, eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Botnlangabólga

Í ljósi fyrirliggjandi lyfjagátargagna sem studdar eru af afturskyggnri hóprannsókn telur PRAC að ekki sé hægt að útiloka orsakasamhengi milli klózapíns og botnlangabólgu og að það sé a.m.k. raunhæfur möguleiki. Sá verkunarháttur sem talinn er líklegur er samkvæmur öðrum meltingarfærakvillum af völdum klózapíns. Í ljósi alvarleika og samkvæmni vísbendinganna er talið nauðsynlegt að uppfæra kafla 4.4 og 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfsins sem og samsvarandi kafla fylgiseðilsins. PRAC ályktaði að breyta skuli lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda klózapín til samræmis við þetta.

Illkynja blóðsjúkdómar

Í ljósi uppsafnaðra vísbendinga úr faraldsfræðilegum rannsóknum og líklegs líffræðilegs verkunarháttar telur PRAC að ekki sé hægt að útiloka orsakasamhengi milli útsetningar fyrir klózapíni og illkynja blóðsjúkdóma og að það sé a.m.k. raunhæfur möguleiki. Í ljósi alvarleika og samkvæmni vísbendinganna er talið nauðsynlegt að uppfæra kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfsins sem og samsvarandi kafla fylgiseðilsins. PRAC ályktaði að breyta skuli lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda klózapín til samræmis við þetta.

DRESS-heilkenni (lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum)

Í ljósi fyrirliggjandi gagna úr uppsöfnuðum vísbendingum um alvarleg húðviðbrögð (SCAR) úr aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu og ritrýndum heimildum og miðað við að þegar hefur verið sýnt fram á orsakasamhengi milli klózapíns og DRESS-heilkennis telur PRAC að orsakasamhengi milli klózapíns og DRESS-heilkennis sé a.m.k. raunhæfur möguleiki. PRAC telur viðvörðun í kafla 4.4 nauðsynlega til að efla vitund heilbrigðisstarfsmanna og sjúklinga um þörfina fyrir snemmbúna greiningu. PRAC ályktaði að breyta skuli lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda klózapín til samræmis við þetta.

Milliverkun milli klózapíns og valpróats: hugsanleg áhrif á hjartavöðvabólgu

Í ljósi fyrirliggjandi birtra gagna um áhættu sem tengist milliverkunum lyfja við valpróínsýru (VPA) úr ritrýndum heimildum telur PRAC að orsakasamhengi sé a.m.k. raunhæfur möguleiki. Rannsóknir benda stöðugt til hærri tíðni aukaverkana við samhliða notkun valpróínsýru og klózapíns og benda til þess að valpróínsýra (VPA) við upphaf klózapínmeðferðar sé áhættuþáttur fyrir bólgu af völdum klózapíns og alvarlegar aukaverkanir eins og hjartavöðvabólgu. PRAC ályktaði að breyta skuli lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda klózapín til samræmis við þetta.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CMDh heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir klózapín, telur CMDh, að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda klózapín sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)

Botnlangabólga

Samantekt á eiginleikum lyfs

Kaflí 4.4 Varnaðarorð og varúðarreglur
(...)

Andkólinvirk áhrif

<INN> hefur andkólinvirkni sem getur valdið óæskilegum áhrifum um allan líkamann. Nákvæmt eftirlit er ráðlagt við stækkun blöðruhálskirtils og þrönghornsgláku. <INN> hefur verið tengt mismikilli skerðingu á þarmahreyfingum, allt frá hægðatregðu til þarmateppu, saurteppu, þarmalömunar, **botnlangabólgu**, risaristli (megacolon) og blóðþurrðardrepi/blóðþurrð í þörmum (sjá kafla 4.8). Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa þessi tilfelli verið banvæn. Gæta þarf sérstakrar varúðar hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með lyfjum sem vitað er að valda hægðatregðu (einkum lyf með andkólinvirka eiginleika til dæmis sum geðrofslyf, þunglyndislyf og lyf við Parkinsonsveiki), hafa sögu um sjúkdóm í ristli eða sögu um aðgerð í neðri hluta kviðar vegna þess að það getur gert ástandið verra. Mikilvægt er að hægðatregða sé greind og meðhöndluð með áhrifaríkum hætti.

Kaflí 4.8

Bæta skal eftirfarandi aukaverkun við líffæraflokkinn „Meltingarfæri“ með tíðninni „tíðni ekki þekkt“ (nýr texti undirstrikaður og feitletraður):

Tíðni ekki þekkt: **Botnlangabólga** *, **, ***

* Aukaverkanir sem komið hafa fram eftir markaðssetningu lyfsins í aukaverkanatilkynningum og rituðum heimildum

** Sumum tilvikum hefur lyktað með dauða

*** **P.m.t. sprunginn botnlangi**

Fylgiseðill

Kaflí 2 Áður en byrjað er að nota X

Varnaðarorð og varúðarreglur

Láttu lækninn tafarlaust vita áður en þú tekur næstu <lyf> töflu

- **Ef þú færð einkenni botnlangabólgu; það geta verið miklir og versnandi kviðverkir sem byrja nálægt naflanum og færast niður í neðri hægri síðu, sem versna við hreyfingu, hósta eða þrýsting á svæðið. Önnur einkenni geta verið hægðatregða, bólga í kviðarholi, vægur hiti, uppköst, lystarleysi eða niðurgangur. Þú þarft að fara í lækni skoðun tafarlaust.**

Kaflí 4 Hugsanlegar aukaverkanir

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar og þarfnast tafarlausrar lækni meðferðar. Segðu læknum strax frá því, áður en þú tekur inn næstu <lyf> töflu ef þú finnur fyrir einhverju af eftirfarandi:

Tíðni ekki þekkt: **bólga í botnlanga (botnlangabólga)**

Illkynja blóðsjúkdómar

Samantekt á eiginleikum lyfs

Kaflí 4.8 Aukaverkanir

Líffæraflokkur: Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (þ.m.t. blöðrur og separ)

Tíðni ekki þekkt: **Illkynja blóðsjúkdómar**

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Illkynja blóðsjúkdómar

Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa sýnt fram á uppsöfnuð skammta- og tímaháð tengsl milli klózapíns og illkynja blóðsjúkdóma. Í stórrí hóprannsókn var algild áhætta (*absolute risk*) á að fá illkynja blóðsjúkdóm 61 tilfelli á hver 100.000 mannaár hjá sjúklingum sem fengu klózapín samanborið við 41 tilfelli á hver 100.000 mannaár hjá þeim sem fengu önnur geðrofslyf, sem samsvarar 0,7% hjá notendum klózapíns samanborið við 0,5% í hinum hópnum, yfir meðaleftirlifgilditímann 12,3 ár. Há uppsöfnuð útsetning fyrir klózapíni tengdist leiðréttu líkindahlutfalli (aOR) upp á 3,35 (95% öryggisbil: 2,22-5,05), og meðferðarlengd ≥ 5 árum með aOR-gildið 2,94 (95% öryggisbil: 2,07-4,17). Einnig sást samband milli uppsafnaðs skammts og svörunar fyrir eitlakrabbamein, með aOR-gildið 4,06 (95% öryggisbil: 2,60-6,33) við sama þröskuld uppsafnaðs skammts. Ekki er vitað að hve miklu leyti eftirlit með blóðgildum sjúklinga sem fá meðferð með klózapíni getur stuðlað að þessu mati.

Fylgiseðill

Kaflí 4 Hugsanlegar aukaverkanir

Tíðni ekki þekkt: blóðkrabbamein (illkynja blóðsjúkdómar)

Lítilsháttar aukin hætta á að fá blóðkrabbamein hefur komið fram hjá sjúklingum sem taka klózapín, sérstaklega við lengri meðferð.

Einkenni geta verið

- óútskýrður hiti
- þrútnir kirtlar,
- þrálátar sýkingar meðan á meðferð stendur
- þyngdartap
- mikil þreyta
- roði
- nætursviti
- marblettamyndun eða blæðing

DRESS-heilkenni (lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kaflí 4.4

Bæta skal við eftirfarandi viðvörun:

Alvarleg húðviðbrögð

Greint hefur verið frá lyfjaviðbrögðum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS-heilkenni), sem getur verið lífshættulegt eða banvænt, í tengslum við töku klózapíns (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar skulu upplýstir um teikn og einkenni DRESS-heilkennis og fylgjast skal náið með þeim.

Ef fram koma einkennum sem benda til þessara viðbragða skal tafarlaust hætta meðferð með klózapíni og íhuga aðra meðferð (eins og við á).

Ef sjúklingur hefur fengið DRESS-heilkenni við notkun á klózapíni má hann aldrei hefja meðferð með klózapíni að nýju.

Fylgiseðill

Kaflí 2 – Áður en byrjað er að nota [heiti lyfs]

Varnaðarorð og varúðarreglur – gætið sérstakrar varúðar við töku [heiti lyfs]:

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en <heiti lyfs> er notað:

Ef þú hefur einhvern tíma fengið alvarleg húðútbrot eða húðflögnun, blöðrur og/eða sár í munni eftir að hafa tekið [heiti lyfs].

Lyfið getur valdið alvarlegum húðviðbrögðum. Hættu að taka klózapín og leitaðu tafarlaust til læknis ef vart verður við einhver einkenni þessara alvarlegu húðviðbragða.

Milliverkun milli klózapíns og valpróats: hugsanleg áhrif á hjartavöðvabólgu

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kaffi 4.5

Samhliða meðferð með klózapíni og valpróínsýru getur aukið hættu á dauðkyrningafæð og hjartavöðvabólgu af völdum klózapíns. Ef samhliða notkun klózapíns og valpróínsýru er nauðsynleg þarf að sinna nákvæmu eftirliti.
[...]

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur nóvember 2025
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	5. janúar 2026
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	26. febrúar 2026