

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del/i Rapporto/i periodico/i di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per clozapina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Appendicite

Alla luce dei dati di farmacovigilanza disponibili, supportati da uno studio retrospettivo di coorte, il PRAC ritiene che un'associazione causale tra clozapina e appendicite non possa essere esclusa e che sia quantomeno una possibilità ragionevole. Il meccanismo proposto è coerente con altre complicanze gastrointestinali della clozapina. Alla luce della gravità e della coerenza delle evidenze, si ritiene necessario aggiornare i paragrafi 4.4 e 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto e i paragrafi corrispondenti del foglio illustrativo. Il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto dei medicinali contenenti clozapina debbano essere modificate di conseguenza.

Malignità ematologiche

Alla luce delle evidenze cumulative provenienti da studi epidemiologici e di un meccanismo biologico plausibile, il PRAC ritiene che un'associazione causale tra esposizione alla clozapina e malignità ematologiche non possa essere esclusa e che sia quantomeno una possibilità ragionevole. Alla luce della gravità e della coerenza delle evidenze, si ritiene necessario aggiornare il paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto e il paragrafo corrispondente del foglio illustrativo. Il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto dei medicinali contenenti clozapina debbano essere modificate di conseguenza.

Sindrome DRESS (reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici)

Alla luce dei dati disponibili derivanti dalle evidenze cumulative sulle reazioni SCAR provenienti da segnalazioni spontanee e dalla letteratura, e considerando che è già stata stabilita una relazione causale tra clozapina e DRESS, il PRAC ritiene che una relazione causale tra clozapina e DRESS sia quantomeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ritiene necessario inserire un'avvertenza nel paragrafo 4.4 per aumentare la consapevolezza tra gli operatori sanitari e i pazienti al fine di una diagnosi precoce. Il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto dei medicinali contenenti clozapina debbano essere modificate di conseguenza.

Interazione farmaco-farmaco (DDI) tra clozapina e valproato: potenziali effetti sulla miocardite

Alla luce dei dati pubblicati disponibili sul rischio associato all'interazione farmaco-farmaco con l'acido valproico (VPA) presenti in letteratura, il PRAC ritiene che una relazione causale sia quantomeno una possibilità ragionevole. Gli studi indicano in modo coerente una maggiore incidenza di reazioni avverse (ADR) con l'uso combinato di acido valproico e clozapina e suggeriscono che l'acido valproico (VPA) durante l'inizio del trattamento con clozapina rappresenti un fattore di rischio per l'infiammazione indotta da clozapina e per eventi avversi seri come la miocardite. Il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto dei medicinali contenenti clozapina debbano essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su clozapina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i clozapina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del/i medicinale/i autorizzato/i a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Appendicite

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.4 Avvertenze e precauzioni
(...)

Effetti anticolinergici

<INN> possiede attività anticolinergica, che può provocare l'insorgenza di effetti indesiderati che interessano tutto l'organismo. In presenza di ipertrofia prostatica e glaucoma ad angolo chiuso è necessario un attento controllo. Probabilmente a causa delle sue proprietà anticolinergiche, <INN> è stato associato alla comparsa di alterazioni della peristalsi intestinale di intensità variabile, che vanno dalla stipsi all'occlusione intestinale, alla formazione di fecalomi e all'ileo paralitico, all'appendicite, al megacolon e all'infarto/ischemia intestinale (vedere paragrafo 4.8). In rari casi questi episodi sono risultati fatali. Si deve prestare particolare attenzione a quei pazienti che ricevono trattamenti concomitanti che possono notoriamente causare stipsi (specialmente i farmaci con proprietà anticolinergiche, quali alcuni antipsicotici, antidepressivi e farmaci antiparkinson), così come a quei pazienti che abbiano sofferto in passato di malattie del colon e siano stati sottoposti a interventi chirurgici del basso addome, in quanto in tali casi potrebbe verificarsi un'esacerbazione della situazione. È importante che la stipsi sia correttamente diagnosticata e adeguatamente trattata.

Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (*System Organ Class*, SOC) Patologie gastrointestinali con una frequenza non nota (nuovo testo sottolineato e in grassetto):

Frequenza non nota: Appendicite *, **, ***

* Reazioni avverse che derivano dall'esperienza post-marketing tramite segnalazioni spontanee e casi pubblicati in letteratura

** Queste reazioni avverse sono in alcuni casi fatali

*** Compresa appendicite perforata

Foglio illustrativo

Paragrafo 2 Cosa deve sapere prima di prendere X

Avvertenze e precauzioni

Informi immediatamente il medico prima di prendere la prossima compressa di <Prodotto> se:

- **sviluppa segni e sintomi di appendicite; questi possono includere un dolore addominale intenso e crescente che inizia vicino all'ombelico e si sposta verso la parte inferiore destra dell'addome, peggiorando con il movimento oppure se si tosse o si esercita pressione sulla zona. Altri segni possono includere stipsi, gonfiore addominale, malessere, febbre lieve, vomito, perdita di appetito o diarrea. Dovrà sottoporsi a una visita urgente dal medico.**

Paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi e necessitare di un intervento medico immediato. Consulti il medico immediatamente prima di prendere la prossima compressa di <Prodotto> se manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati:

Frequenza "non nota": **infiammazione dell'appendice (appendicite)**

Malignità ematologiche

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.8 Effetti indesiderati

Classificazione per sistemi e organi: Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)

Frequenza “non nota”: **Malignità ematologica**

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Malignità ematologica

Studi epidemiologici hanno mostrato un’associazione dipendente dalla dose cumulativa e dalla durata del trattamento tra clozapina e malignità ematologica. In un ampio studio di coorte, il rischio assoluto di sviluppare una malignità ematologica è risultato pari a 61 casi per 100 000 anni-persona nei pazienti trattati con clozapina, rispetto a 41 casi per 100 000 anni-persona in quelli che ricevevano altri antipsicotici, corrispondenti allo 0,7% nei soggetti in terapia con clozapina rispetto allo 0,5% nell’altro gruppo, su un follow-up medio di 12,3 anni. Un’elevata esposizione cumulativa alla clozapina è stata associata a un odds ratio aggiustato (aOR) di 3,35 (IC al 95%: 2,22-5,05) e una durata del trattamento ≥ 5 anni a un aOR di 2,94 (IC al 95%: 2,07-4,17). È stata osservata una relazione dose cumulativa-risposta anche per il linfoma, con un aOR di 4,06 (IC al 95%: 2,60-6,33) allo stesso valore soglia di dose cumulativa. Non è noto in quale misura il monitoraggio ematologico dei pazienti trattati con clozapina possa contribuire a queste stime.

Foglio illustrativo

Paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati

Frequenza “non nota”: **tumore del sangue (malignità ematologica)**

È stato osservato un piccolo aumento del rischio di sviluppare tumori del sangue nei pazienti che assumono clozapina, soprattutto nei casi di trattamento più prolungato.

I sintomi potrebbero includere

- **febbre inspiegabile**
- **ghiandole ingrossate**
- **infezioni persistenti durante il trattamento**
- **perdita di peso**
- **stanchezza estrema**
- **rossore**
- **sudorazioni notturne**
- **tendenza a formare lividi o a sanguinare con facilità**

Sindrome DRESS (reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Deve essere aggiunta l’avvertenza seguente:

Reazioni avverse cutanee gravi (SCAR)

Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che può essere pericolosa per la vita o fatale, è stata segnalata in associazione alla clozapina (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere informati sui segni e sintomi della DRESS e monitorati attentamente. Se compaiono segni e sintomi che suggeriscono questa reazione, la clozapina deve essere sospesa immediatamente e si deve prendere in considerazione un trattamento alternativo (se appropriato).

Se il paziente ha sviluppato una DRESS durante l’uso di clozapina, il trattamento con clozapina non deve essere più ripreso in questo paziente.

Foglio illustrativo

Paragrafo 2 - Cosa deve sapere prima di prendere [nome del prodotto]

Avvertenze e precauzioni - Presti particolare attenzione con [nome del prodotto]:

Si rivolga al medico prima di prendere [nome del prodotto]:

Se ha mai sviluppato una grave eruzione cutanea o esfoliazione della cute, vesciche e/o ulcere in bocca dopo aver assunto [nome del prodotto].

Questo medicinale può causare reazioni cutanee gravi. Interrompa l'uso di clozapina e si rivolga immediatamente a un medico se nota uno qualsiasi dei sintomi correlati a queste reazioni cutanee gravi.

Interazione farmaco-farmaco (DDI) tra clozapina e valproato: potenziali effetti sulla miocardite

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.5

Il trattamento concomitante con clozapina e acido valproico può aumentare il rischio di neutropenia e miocardite indotta dalla clozapina. È richiesto un attento monitoraggio, qualora sia necessario l'uso concomitante di clozapina e acido valproico.

[...]

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di novembre 2025
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	05/01/2026
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	26/02/2026