

I priedas

Mokslinės išvados ir registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto klozapino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Apendicitas

Atsižvelgdamas į turimus farmakologinio budrumo duomenis, pagrįstus retrospektyviuoju kohortiniu tyrimu, *PRAC* mano, kad priežastinio ryšio tarp klozapino ir apendicito negalima atmesti ir kad tai yra bent jau pagrįsta tikimybė. Siūlomas mechanizmas atitinka kitas klozapino sukeltas virškinimo trakto komplikacijas. Atsižvelgiant į įrodymų rimtumą ir nuoseklumą, laikoma, kad būtina atnaujinti preparato charakteristikų santraukos 4.4 ir 4.8 skyrius, taip pat atitinkamus pakuotės lapelio skyrius. *PRAC* nusprendė, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra klozapino, informaciniai dokumentai turi būti atitinkamai atnaujinti.

Piktybinės kraujo ligos

Atsižvelgdamas į kaupiamuosius epidemiologinių tyrimų įrodymus ir tikėtiną biologinį mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinio ryšio tarp klozapino poveikio ir piktybinių kraujo ligų negalima atmesti ir kad tai yra bent jau pagrįsta tikimybė. Atsižvelgiant į įrodymų rimtumą ir nuoseklumą, laikoma, kad būtina atnaujinti preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyrių, taip pat atitinkamą pakuotės lapelio skyrių. *PRAC* nusprendė, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra klozapino, informaciniai dokumentai turi būti atitinkamai atnaujinti.

DRESS (vaistinio preparato sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais)

Atsižvelgdamas į turimus duomenis iš kaupiamųjų įrodymų apie SNOR, gautus iš spontaniinių pranešimų ir literatūros, ir atsižvelgdamas į tai, kad priežastinis ryšys tarp klozapino ir *DRESS* jau nustatytas, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp klozapino ir *DRESS* yra bent jau pagrįsta tikimybė. *PRAC* mano, kad 4.4 skyriuje būtinas išpėjimas, siekiant padidinti sveikatos priežiūros paslaugų teikėjų ir pacientų informuotumą, kad būtų užtikrintas ankstyvas atpažinimas. *PRAC* nusprendė, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra klozapino, informaciniai dokumentai turi būti atitinkamai atnaujinti.

Vaistinių preparatų sąveika tarp klozapino ir valproato: galimas poveikis miokarditui

Atsižvelgdamas į turimus literatūroje paskelbtus duomenis apie riziką, susijusią su vaistinių preparatų sąveika su valpro rūgštimi (*VR*), *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys yra bent jau pagrįsta tikimybė. Tyrimai nuolat rodo didesnę nepageidaujamų reakcijų į vaistinių preparatų dažnį vartojant valpro rūgštį ir klozapiną kartu ir leidžia daryti prielaidą, kad valpro rūgštis (*VR*) pradedant gydymą klozapinu yra klozapino sukulto uždegimo ir sunkių nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip miokarditas, rizikos veiksnys. *PRAC* nusprendė, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra klozapino, informaciniai dokumentai turi būti atitinkamai atnaujinti.

Peržiūrėjusi *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė (*CMD(h)*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl klozapino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra klozapino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) rekomenduoja keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Apendicitas

Preparato charakteristikų santrauka

4.4 skyrius „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“
(...)

Anticholinerginis poveikis

<INN> būdingas anticholinerginis poveikis, dėl kurio gali pasireikšti įvairių nepageidaujamų reakcijų. Todėl rekomenduojama atidžiai stebėti pacientus, kuriems yra padidėjusi prostata ir uždarą kampo glaukoma. Tikriausiai dėl anticholinerginių <INN> savybių vaistinis preparatas buvo susijęs su įvairaus laipsnio žarnų peristaltikos sutrikimais – nuo vidurių užkietėjimo iki žarnų obstrukcijos, išmatų kamščio, paralyžinio žarnų nepraeinamumo, **apendicito**, didelės gaubtinės žarnos ir žarnyno infarkto ir (arba) išemijos (žr. 4.8 skyrių). Retkarčiais šie atvejai gali baigtis mirtimi. Ypatingų atsargumo priemonių reikia pacientams, kurie kartu vartoja vaistinių preparatų, galinčių sukelti vidurių užkietėjimą (ypač tų, kurie veikia anticholinergiškai, pvz., kai kurių vaistinių preparatų nuo psichozės, depresijos ir parkinsonizmo), sirgusių storosios žarnos ligomis ar turėjusių apatinės pilvo dalies chirurginių operacijų, nes tai gali pasunkinti būklę. Gyvybiškai svarbu diagnozuoti vidurių užkietėjimą ir aktyviai jį gydyti.

4.8 skyrius

Į virškinimo trakto sutrikimų, kurių dažnis nežinomas, skyrių reikia įrašyti šią (-ias) nepageidaujamą (-as) reakciją (-as) (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas):

Dažnis nežinomas: **Appendicitas** *, **, ***

* Apie šias nepageidaujamas reakcijas sužinota vaistinių preparatų pateikus į rinką pagal spontaninių atvejų pranešimus bei literatūroje aprašytus atvejus.

** Šios nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų kartais buvo mirtinos.

*** **Iskaitant apendicitą su perforacija**

Pakuotės lapelis

2 skyrius „Kas žinotina prieš vartojant X“

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nedelsiant pasakykite gydytojui prieš vartojant kitą <Vaistas> tabletę, jei:

- **pasireiškė apendicito požymiai ir simptomai; tai gali būti intensyvus ir stiprėjantis pilvo skausmas, prasidedantis ties bamba ir pereinantis į apatinę dešinę pusę, stiprėjantis judant, kosint ar spaudžiant tą vietą. Kiti požymiai gali būti vidurių užkietėjimas, pilvo pūtimas, bendras negalavimas, nedidelis karščiavimas, vėmimas, apetito praradimas ar viduriavimas. Jums reikės skubios Jūsų gydytojo medicininės apžiūros.**

4 skyrius „Galimas šalutinis poveikis“

Kai kurie šalutiniai poveikiai gali būti sunkūs ir reikalauti skubios medicininės pagalbos. Nedelsiant pasakykite gydytojui prieš vartojant kitą <Vaistas> tabletę, jei pasireiškė toliau nurodyti šalutinio poveikio reiškiniai.

Dažnis nežinomas: **apendikso uždegimas (apendicitas)**

Piktybinės kraujo ligos

Preparato charakteristikų santrauka

4.8 skyrius „Nepageidaujamas poveikis“

Organų sistemų klasė: Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)

Dažnis nežinomas: **Piktybinė kraujo liga**

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą apibūdinimas

Piktybinė kraujo liga (PKL)

Epidemiologiniai tyrimai parodė nuo kaupiamosios dozės ir laiko priklausomą ryšį tarp klozapino ir piktybinių kraujo ligų. Dideliame kohortiniame tyrime absoliuti rizika susirgti piktybine kraujo liga buvo 61 atvejis 100 000 žmogaus metų tarp klozapinu gydytų pacientų, palyginti su 41 atveju 100 000 žmogaus metų tarp tų, kurie vartojo kitus vaistinius preparatus nuo psichozės, t. y. 0,7 proc. klozapino vartotojų grupėje, palyginti su 0,5 proc. kitoje grupėje, per vidutinę 12,3 metų stebėjimo trukmę. Didelis kaupiamasis klozapino poveikis buvo susijęs su 3,35 koreguotu šansų santykiu (KŠS) (95 % PI: 2,22–5,05), o gydymo trukmė ≥ 5 metams – su 2,94 KŠS (95 % PI: 2,07–4,17). Kaupiamasis nuo dozės priklausomas ryšys taip pat buvo stebimas limfomos atveju, kai KŠS buvo 4,06 (95 % PI: 2,60–6,33) esant tai pačiai kaupiamosios dozės slenkščio vertei. Nežinoma, koku mastu klozapinu gydomų pacientų hematologinis stebėjimas gali prisidėti prie šių įverčių.

Pakuotės lapelis

4 skyrius „Galimas šalutinis poveikis“

Dažnis nežinomas: **kraujo vėžys (piktybinė kraujo liga)**

Pacientams, vartojantiems klozapiną, pastebėta šiek tiek padidėjusi kraujo vėžio išsivystymo rizika, ypač ilgesnio gydymo atvejais.

Simptomai gali būti:

- **nepaaiškinamas karščiavimas;**
- **patinusios liaukos;**
- **nuolatinės infekcijos gydymo metu;**
- **svorio netekimas;**
- **didelis nuovargis;**
- **raudonumas;**
- **naktinis prakaitavimas;**
- **lengvai atsirandančios kraujosruvos ar kraujavimas.**

DRESS (vaistinio preparato sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Reikia įtraukti toliau nurodytą įspėjimą.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)

Pranešta apie su klozapinu susijusią vaistinio preparato sukelta reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. Drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome, DRESS), kuri gali būti pavojinga gyvybei arba mirtina (žr. 4.8 skyrių).

Pacientus reikia informuoti apie DRESS požymius ir simptomus bei atidžiai juos stebėti.

Jeigu pasireiškia šia reakcija leidžiančių įtarti požymių ir simptomų, reikia nedelsiant nutraukti gydymą klozapinu ir apsvarstyti galimybę skirti kitą vaistinį preparatą (jeigu reikia).

Jei pacientui vartojant klozapiną pasireiškė DRESS, gydymo klozapinu šiam pacientui atnaujinti negalima niekada.

Pakuotės lapelis

2 skyrius „Kas žinotina prieš vartojant [vaisto pavadinimas]“

Ispėjimai ir atsargumo priemonės. Specialiosios atsargumo priemonės vartojant [vaisto pavadinimas]:
Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti [vaisto pavadinimas]:

jei kada nors pavartojus [vaisto pavadinimas] pasireiškė stiprus išbėrimas ar odos lupimasis, pūslių ir (arba) burnos opos.

Šis vaistas gali sukelti sunkių odos reakcijų. Pastebėję bent vieną iš simptomų, susijusių su šiomis sunkiomis odos reakcijomis, nutraukite klozapino vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Vaistų sąveika tarp klozapino ir valproato: galimas poveikis miokarditui

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.5 skyrius

Tuo pat metu skiriant klozapiną ir valpro rūgštį, neutropenijos ir klozapino sukulto miokardito rizika gali padidėti. Jeigu klozapiną reikia vartoti kartu su valpro rūgštimi, būtina atidžiai stebėti paciento būklę.

[...]

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2025 m. lapkričio mėn. CMD(h) posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2026-01-05
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2026-02-26