

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par klozapīna periodiski atjaunojamo(-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem) (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Apendicīts

Ņemot vērā pieejamos farmakovigilances datus, ko papildina retrospektīva kohortas pētījuma dati, *PRAC* uzskata, ka nevar izslēgt cēloņsakarību starp klozapīna lietošanu un apendicītu un tā ir vismaz pamatoti iespējama. Iespējamais mehānisms atbilst citām klozapīna kuņģa un zarnu trakta komplikācijām. Ņemot vērā pierādījumu nopietnību un konsekveni, ir jāpapildina zāļu apraksta 4.4. un 4.8. apakšpunkts un lietošanas instrukcijas atbilstošās sadaļas. *PRAC* secināja, ka attiecīgi ir jāgroza klozapīnu saturošu zāļu informācija.

Hematoloģiski ļaundabīgi audzēji

Ņemot vērā epidemioloģisko pētījumu kumulatīvos datus un ticamu bioloģisko mehānismu, *PRAC* uzskata, ka nevar izslēgt cēloņsakarību starp klozapīna lietošanu un hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem, un tā ir vismaz pamatoti iespējama. Ņemot vērā pierādījumu nopietnību un konsekveni, ir jāpapildina zāļu apraksta 4.8. apakšpunkts un lietošanas instrukcijas attiecīgā sadaļa. *PRAC* secināja, ka attiecīgi ir jāgroza klozapīnu saturošu zāļu informācija.

DRESS sindroms (zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem)

Ņemot vērā pieejamos kumulatīvos datus par SCARs reakcijām no spontānajiem ziņojumiem un literatūras, kā arī zināmu cēloņsakarību starp klozapīnu un DRESS, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp klozapīna lietošanu un DRESS ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* uzskata, ka nepieciešams papildināt 4.4. apakšpunktu ar brīdinājuma tekstu, lai informētu veselības aprūpes speciālistus un pacientus un veicinātu agrīnu sindroma atklāšanu. *PRAC* secināja, ka attiecīgi ir jāgroza klozapīnu saturošu zāļu informācija.

Zāļu mijiedarbība starp klozapīnu un valproātu — potenciāla ietekme uz miokardītu

Ņemot vērā literatūrā pieejamos publicētos datus par zāļu savstarpējās mijiedarbības riskiem ar valproiskābi (VPS), *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība ir vismaz pamatoti iespējama. Pētījumi konsekventi norāda uz augstāku nevēlamo reakciju sastopamību, lietojot valproiskābi kombinācijā ar klozapīnu, un liek domāt, ka valproiskābes (VPA) lietošana uzsākot klozapīna lietošanu, ir riska faktors klozapīna inducēta iekaisuma un nopietnu nevēlamu notikumu, piemēram, miokardīta, attīstībai. *PRAC* secināja, ka attiecīgi ir jāgroza klozapīnu saturošu zāļu informācija.

Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*CMDh*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par klozapīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kuras satur aktīvo vielu klozapīnu, ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Apendicīts

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts. Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
(...)

Antiholīnērgiskā iedarbība

<INN> piemīt antiholīnērgiska aktivitāte, kas var izraisīt nevēlamas blakusparādības visā organismā. Prostatas palielināšanās un šaura leņķa glaukomas gadījumā ir nepieciešama īpaša pacienta uzraudzība. Iespējams, antiholīnērgisko īpašību dēļ, <INN> ir saistīts ar dažādas pakāpes zarnu peristaltikas pavājināšanos, sākot no aizcietējuma līdz zarnu obstrukcijai, izkārnījumu sablīvējumam, paralītiskajam ileusam, **apendicītam**, megakolonam un zarnu infarktā/īšēmijai (skatīt 4.8. apakšpunktu). Retos gadījumos tas var beigties letāli. Īpaša piesardzība nepieciešama pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem zāles, kas, kā zināms, izraisa aizcietējumu (jo īpaši zāles ar antiholīnērgiskām īpašībām, piemēram, antipsihotiskie līdzekļi, antidepresanti un zāles parkinsonisma ārstēšanai), kuriem anamnēzē ir resnās zarnas slimība vai ķirurģiska operācija vēdera dobuma apakšējā daļā, jo tādos gadījumos situācija var saasināties. Ir ļoti svarīgi, lai aizcietējums tiktu atpazīts un aktīvi ārstēts.

4.8. apakšpunkts

Zem SOK Kuņģa un zarnu trakta traucējumi ar biežumu “nav zināms” (jaunais teksts pasvītrots un treknrakstā) jāpievieno šādas nevēlamās blakusparādības:

Nav zināms: **apendicīts** *, **, ***

* Blakusparādības no pēcreģistrācijas periodā saņemtajiem spontānajiem ziņojumiem un gadījuma ziņojumiem literatūrā.

** Daži gadījumi bija letāli.

*** **Ieskaitot perforējušu apendicītu.**

Lietošanas instrukcija

2. punkts. Kas Jums jāzina pirms X lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nekavējoties pastāstiet ārstam pirms nākamās <zāļu nosaukums> tabletes lietošanas:

- **ja Jums attīstās apendicīta pazīmes un simptomi, kas var ietvert spēcīgas un progresējošas sāpes vēderā, kas sākas nabas rajonā un pāriet uz vēdera labo apakšējo daļu, kas pastiprinās, kustoties, klepojot vai uzspiežot uz sāpīgā rajona. Citas pazīmes var būt aizcietējums, vēdera uzpūšanās, nespēks, neliels drudzis, vemšana, ēstgribas zudums vai caureja. Ārstam vajadzēs Jūs nekavējoties izmeklēt.**

4. punkts. Iespējamās blakusparādības

Dažas blakusparādības var būt nopietnas, un Jums var būt nepieciešama tūlītēja medicīniska palīdzība. Nekavējoties pastāstiet ārstam pirms nākamās <zāļu nosaukums> tabletes lietošanas, ja Jums parādās kāds no turpmāk minētajiem simptomiem:

Nav zināms: **aklās zarnas piedēkļa iekaisums (apendicīts)**

Hematoloģiski ļaundabīgi audzēji

Zāļu apraksts

4.8. apakšpunkts. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija: Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)

Nav zināms: **hematoloģiski ļaundabīgi audzēji**

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hematoloģiski ļaundabīgi audzēji

Epidemioloģiskie pētījumi uzrādīja kumulatīvu no devas un laika atkarīgu saistību starp klozapīna lietošanu un hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem. Lielā kohortas pētījumā ar vidējo novērošanas ilgumu 12,3 gadi hematoloģisku ļaundabīgu audzēju attīstības absolūtais risks bija 61 gadījums uz 100 000 cilvēkgadiem ar klozapīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar 41 gadījumu uz 100 000 cilvēkgadiem pacientiem, kuri saņēma citus antipsihotiskus līdzekļus, kas atbilst 0,7% klozapīna lietotāju, salīdzinot ar 0,5% otrā grupā. Augsta kumulatīvā klozapīna iedarbība bija saistīta ar koriģētu izredžu attiecību (aOR) 3,35 (95% TI: 2,22-5,05) un ārstēšanas ilgums ≥ 5 gadi ar aOR 2,94 (95% TI: 2,07-4,17). Arī limfomas gadījumā tika novērota kumulatīva devas-atbildes reakcijas saistība, un aOR bija 4,06 (95% TI: 2,60-6,33) pie tāda paša kumulatīvā devas sliekšņa. Nav zināms, cik lielā mērā šo hematoloģisko parametru uzraudzība var ietekmēt šos rādītājus ar klozapīnu ārstētiem pacientiem.

Lietošanas instrukcija

4. punkts. Iespējamās blakusparādības

Nav zināmi: **asins vēzis (hematoloģisks ļaundabīgs audzējs)**

Ir novērots nedaudz paaugstināts asins vēža attīstības risks pacientiem, kuri lieto klozapīnu, sevišķi ilgstošas lietošanas gadījumā.

Simptomi var ietvert:

- **neizskaidrojamu drudzi;**
- **pietūkušus limfmezglus;**
- **nepārejošas infekcijas ārstēšanas laikā;**
- **svara zudumu;**
- **ārkārtēju nogurumu;**
- **apsārtumu;**
- **svīšanu naktīs;**
- **vieglu zilumu veidošanos vai asiņošanu.**

DRESS sindroms (zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem)

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums:

Smagas ādas nevēlamās blakusparādības (severe cutaneous adverse reactions – SCARs)

Saistībā ar klozapīna lietošanu ir ziņots par zāļu izraisītiem izsitumiem ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), kas var būt dzīvībai bīstami vai letāli (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jāinformē par DRESS pazīmēm un simptomiem, un viņi rūpīgi jāuzrauga.
Ja parādās šīs reakcijas pazīmes un simptomi, klozapīna lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver alternatīva ārstēšana (pēc nepieciešamības).
Ja pacientam, lietojot klozapīnu, ir attīstījies DRESS, ārstēšanu ar klozapīnu šim pacientam nekādā gadījumā atsākt nedrīkst.

Lietošanas instrukcija

2. punkts. Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā - Jāievēro īpaša piesardzība [zāļu nosaukums] lietošanā

Pirms [zāļu nosaukums] lietošanas konsultējieties ar ārstu

Ja Jums kādreiz ir bijuši smagi izsitumi vai ādas lobīšanās, pūšļu veidošanās un/vai čūlas mutes dobumā pēc [zāļu nosaukums] lietošanas.

Šīs zāles var izraisīt smagas ādas reakcijas. Pārtrauciet klozapīna lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja novērojat kādu no simptomiem, kas saistīti ar šīm nopietnajām ādas reakcijām.

Zāļu mijiedarbība starp klozapīnu un valproātu — potenciāla ietekme uz miokardītu

Zāļu apraksts

- 4.5. apakšpunkts

Vienlaicīga klozapīna un valproiskābes lietošana var palielināt neitropēnijas un klozapīna inducēta miokardīta risku. Ja nepieciešama vienlaicīga klozapīna un valproiskābes lietošana, nepieciešama rūpīga uzraudzība.

[...]

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> nostājas pieņemšana:	2025. gada novembra <i>CMDh</i> sanāksme
Nostājas pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm:	05.01.2026.
Nostājas ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu):	26.02.2026.