

Anness I

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet)
għat-Tqeghid fis-Suq**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal clozapine, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Appendiċite

Fid-dawl tad-*data* ta' farmakovigilanza disponibbli, appoġġjata minn studju koorti retrospettiv, il-PRAC jikkunsidra li assoċjazzjoni kawżali bejn clozapine u appendiċite ma tistax tiġi eskluża u hija tal-anqas possibbiltà raġonevoli. Il-mekkaniżmu propost huwa konsistenti ma' kumplikazzjonijiet gastrointestinali oħra ta' clozapine. Fid-dawl tas-serjetà u l-konsistenza tal-evidenza, aġġornament tas-sezzjonijiet 4.4 u 4.8 tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, kif ukoll tas-sezzjonijiet korrispondenti tal-fuljett ta' tagħrif, jitqies bħala neċessarju. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom clozapine għandha tiġi emendata skont dan.

Tumuri malinni ematoloġiċi

Fid-dawl ta' evidenza kumulattiva minn studji epidemjoloġiċi u mekkaniżmu bijoloġiku plawżibbli, il-PRAC jikkunsidra li assoċjazzjoni kawżali bejn l-esponiment għal clozapine u tumuri malinni ematoloġiċi ma tistax tiġi eskluża u hija tal-anqas possibbiltà raġonevoli. Fid-dawl tas-serjetà u l-konsistenza tal-evidenza, aġġornament tas-sezzjoni 4.8 tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, kif ukoll tas-sezzjoni korrispondenti tal-fuljett ta' tagħrif, jitqies bħala neċessarju. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti li fihom clozapine għandha tiġi emendata skont dan.

DRESS (reazzjoni tal-mediċina b'eosinofilja u sindrome sistemiku)

Fid-dawl tad-*data* disponibbli minn evidenza kumulattiva dwar reazzjonijiet SCAR minn rapporti spontanji u l-letteratura u filwaqt li jitqies li diġà ġiet stabbilita relazzjoni kawżali bejn clozapine u DRESS, il-PRAC jikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn clozapine u DRESS hija tal-anqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC iqis li twissija fis-sezzjoni 4.4 hija neċessarja għas-sensibilizzazzjoni fost l-HCPs u l-pazjenti biex jagħrfuha fi stadju bikri. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti li fihom clozapine għandha tiġi emendata kif xieraq.

Interazzjoni mediċinali (DDI, drug-drug interaction) bejn clozapine u valproate: effetti potenzjali fuq mijokardite

Fid-dawl tad-*data* ppubblikata disponibbli dwar ir-riskju assoċjat ma' interazzjoni mediċinali ma' valproic acid (VPA) mil-letteratura, il-PRAC jikkunsidra li relazzjoni kawżali hija tal-anqas possibbiltà raġonevoli. L-istudji konsistentement jindikaw inċidenza oġġla ta' ADRs bl-użu kkombinat ta' valproic acid u clozapine u jissuġġerixxu li valproic acid (VPA) waqt il-bidu tal-ġħoti ta' clozapine huwa fattur ta' riskju għal infjammazzjoni kkawżata minn clozapine u avvenimenti avversi serji bħal mijokardite. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti li fihom clozapine għandha tiġi emendata kif xieraq.

Wara li reġa' eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal clozapine, is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom clozapine mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh jirrakkomanda li t-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq għandhom jiġu varjati.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Informazzjoni dwar il-Prodott
(test ġdid sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imhassar huwa ~~ingassat~~)

Appendiċite

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

Sezzjoni 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu
(...)

Effetti antikolinergici

<INN> jeżerċita attività antikolinergika, li tista' tipproduċi effetti mhux mixtieqa madwar il-ġisem kollu. Superviżjoni b'attenzjoni hija indikata fil-preżenza ta' tkabbir tal-prostata u glawkoma ta' angolu dejjaq. Probabbilment minhabba l-proprjetajiet antikolinergici tiegħu, <INN> ġie assoċjat ma' gradi differenti ta' indeboliment tal-peristalsi intestinali, li jvarja minn stitikezza għal imblukkar tal-intestini, impatt fuq l-ippurgar, ileus paralitiku, **appendiċite**, megakolon u iskemija b'infart intestinali (ara sezzjoni 4.8). F'okkażjonijiet rari, dawn il-każijiet kienu fatali. Hija meħtieġa kura partikolari f'pazienti li qed jirċievu medikazzjonijiet konkometanti magħrufa li jikkawżaw l-istitikezza (speċjalment dawk bi proprjetajiet antikolinergici bħal xi antipsikotiċi, antidepressanti u trattamenti kontra l-marda ta' Parkinson), għandhom storja ta' mard tal-kolon jew storja ta' kirurġija fil-parti t'isfel tal-addome peress li dawn jistgħu jaggravaw is-sitwazzjoni. Huwa vitali li l-istitikezza tiġi rikonossuta u ttrattata b'mod attiv.

Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tiżdied taħt l-SOC Disturbi gastrointestinali bi frekwenza mhux magħrufa (test ġdid sottolinjat u b'tipa grassa):

Frekwenza mhux magħrufa: **Appendiċite** *, **, ***

* Reazzjonijiet avversari minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq bħal rapportar spontanju u rapporti ta' każijiet fil-letteratura

** Xi każijiet kienu fatali

*** **Inkluża appendiċite fejn l-appendiċi tinfaqa'**

Fuljett ta' Tagħrif

Sezzjoni 2 X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu X

Twissijiet u prekawzjonijiet

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament qabel ma tiegħu l-pillola <Prodott> li jmiss

- **Jekk tiżviluppa sinjali u sintomi ta' appendiċite; dawn jistgħu jinkludu wġiġh addominali qawwi u li jmur għall-agħar li jibda hdejn iż-żokra u jimxi lejn il-parti t'isfel tan-naħa tal-lemin, u li jiġi aggravat meta tiċċaqtaq, tisgħol jew tmiss din il-parti ta' ġismek. Sinjali oħra jistgħu jinkludu stitikezza, nefha addominali, telqa, deni hafif, rimettar, telf ta' aptit jew dijarea. Se tkun teħtieġ eżami mediku urġenti mit-tabib tiegħek.**

Sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji u jeħtieġu attenzjoni medika immedjata. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament qabel ma tiegħu l-pillola <Prodott> li jmiss jekk tesperjenza xi wieħed minn dawn li ġejjin:

Frekwenza "mhux magħrufa": **infjammazzjoni tal-appendiċi (appendiċite)**

Tumuri malinni ematoloġiċi

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

Sezzjoni 4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sistema tal-Klassifika tal-Organi: Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)

Frekwenza “mhux magħrufa”: **Tumur malinn ematoloġiku**

Deskrizzjoni ta' Reazzjonijiet Avversi Magħżula

Tumur malinn ematoloġiku (HM, haematological malignancy)

Studji epidemjoloġiċi wrew assoċjazzjoni kumulattiva dipendenti fuq id-doża u fuq iż-żmien bejn clozapine u tumor malinn ematoloġiku. Fi studju koorti kbir, ir-riskju assolut tal-iżvilupp ta' tumor malinn ematoloġiku kien ta' 61 każ kull 100 000 persuna-snin fost pazjenti ttrattati bi clozapine, kontra 41 każ kull 100 000 persuna-snin f'dawk li jirċievu mediċini antipsikotiċi oħra, li jikkorrispondu għal 0.7% f'utenti ta' clozapine kontra 0.5% fil-grupp l-iehor, fuq segwitu medju ta' 12.3 snin. Esponiment għal clozapine kumulattiv għoli kien assoċjat ma' proporzjon ta' probabbiltà assoċjat (aOR, *adjusted odds ratio*) of 3.35 CI ta' 95%: 2.22-5.05), u tul ta' żmien tat-trattament ta' ≥ 5 snin b'aOR ta' 2.94 (CI ta' 95%: 2.07-4.17). Ġiet osservata wkoll relazzjoni bejn id-doża kumulattiva u r-rispons għal limfoma, b'aOR ta' 4.06 (CI ta' 95%: 2.60-6.33) fl-istess livell limitu tad-doża kumulattiva. Il-punt sa fejn il-monitoraġġ ematoloġiku ta' pazjenti ttrattati bi clozapine jista' jikkontribwixxi għal dawn l-estimi mhuwiex magħruf.

Fuljett ta' Tagħrif

Sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli

Frekwenza “mhux magħrufa”: **kanċer tad-demem (tumor malinn ematoloġiku)**

Żieda żgħira fir-riskju tal-iżvilupp tal-kanċer tad-demem ġiet osservata f'pazjenti li jiehdu clozapine, speċjalment f'każijiet ta' trattament aktar fit-tul.

Is-sintomi jistghu jinkludu

- **deni mhux spjegat**
- **glandoli minfuħin,**
- **infezzjonijiet persistenti waqt it-trattament**
- **telf ta' piż**
- **gheja kbira**
- **ħmura**
- **għaraq matul il-lejl**
- **tbenġil jew hruġ ta' demem malajr**

DRESS (reazzjoni tal-mediċina b'eosinofilja u sindrome sistemiku)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.4

Għandha tiżdied twissija kif ġej:

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs, severe cutaneous adverse reactions)

Reazzjoni għall-mediċina b'eosinofilja u sindrome sistemiku (DRESS), li tista' tkun ta' periklu għall-hajja jew fatali, ġiet irrappurtata f'assoċjazzjoni ma' clozapine (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar is-sinjali u s-sintomi ta' DRESS u jiġu mmonitorjati mill-qrib.

Jekk jidhru sinjali u sintomi li jissuġġerixxu din ir-reazzjoni, clozapine għandu jitwaqqaf immedjatament u għandu jiġi kkunsidrat trattament alternattiv (kif xieraq).

Jekk il-pazjent żviluppa DRESS bl-użu ta' clozapine, it-trattament bi clozapine fl-ebda mument m'għandu jerġa' jinbeda f'dan il-pazjent.

Fuljett ta' Taghrif

Sezzjoni 2- X'għandek tkun taf qabel ma tiehu [isem il-prodott]

Twissijiet u prekawzjonijiet - Oqgħod attent hafna bi [Isem il-prodott]:

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu [isem il-prodott]:

Jekk qatt żviluppajt reazzjoni severa tal-ġilda jew tqaxxir tal-ġilda, infafet u/jew selhiet fil-halq wara li hadt [isem il-prodott].

Din il-mediċina tista' tikkawża reazzjonijiet serji tal-ġilda. Ieqaf uża clozapine u ikseb attenzjoni medika immedjatement jekk tinnota xi wiehed mis-sintomi relatati ma' dawn ir-reazzjonijiet serji tal-ġilda.

Interazzjoni mediċinali (DDI, *drug-drug interaction*) bejn clozapine u valproate: effetti potenzjali fuq mijokardite

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.5

Użu fl-istess ħin ta' clozapine u valproic acid jista' jżid ir-riskju ta' newtopenija u mijokardite kkawżata minn clozapine. Jekk ikun meħtieġ l-użu fl-istess ħin ta' clozapine ma' valproic acid, ikun meħtieġ monitoraġġ b'attenzjoni.

[...]

Anness III

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh f'Novembru 2025
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	05/01/2026
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	26/02/2026