

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for klorazepin er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Blindtarmbetennelse

I lys av tilgjengelige legemiddelovervåkingsdata, støttet av en retrospektiv kohortstudie, mener PRAC at en årsakssammenheng mellom klorazepin og blindtarmbetennelse ikke kan utelukkes og i det minste er en rimelig mulighet. Den foreslåtte mekanismen er i samsvar med andre gastrointestinale komplikasjoner ved bruk av klorazepin. I lys av alvorlighetsgraden og i samsvar med dokumentasjonen anses det som nødvendig å oppdatere punkt 4.4 og 4.8 i preparatomtalen samt tilhørende avsnitt i pakningsvedlegget. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder klorazepin, skal endres i samsvar med dette.

Hematologiske maligniteter

I lys av kumulativ evidens fra epidemiologiske studier og en plausibel biologisk mekanisme, mener PRAC at en årsakssammenheng mellom eksponering for klorazepin og hematologiske maligniteter ikke kan utelukkes og i det minste er en rimelig mulighet. I lys av alvorlighetsgraden og i samsvar med dokumentasjonen anses det som nødvendig å oppdatere punkt 4.8 i preparatomtalen samt tilhørende avsnitt i pakningsvedlegget. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder klorazepin, skal endres tilsvarende.

DRESS (legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer)

I lys av tilgjengelige data fra kumulativ evidens om SCARs-reaksjoner fra spontane rapporter og litteratur, og med tanke på at det allerede er fastslått en årsakssammenheng mellom klorazepin og DRESS, mener PRAC at en årsakssammenheng mellom klorazepin og DRESS i det minste er en rimelig mulighet. PRAC anser det som nødvendig å legge til en advarsel i punkt 4.4 for å øke bevisstheten hos helsepersonell og pasienter, slik at det kan gjenkjennes på et tidlig tidspunkt. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til produkter som inneholder klorazepin, skal endres tilsvarende.

Legemiddelinteraksjon mellom klorazepin og valproat: mulige effekter på myokarditt

På bakgrunn av tilgjengelige publiserte data om risikoen forbundet med legemiddelinteraksjon med valproinsyre fra litteraturen, anser PRAC at en årsakssammenheng i det minste er en rimelig mulighet. Studier viser gjennomgående en høyere forekomst av bivirkninger ved kombinert bruk av valproinsyre og klorazepin, noe som tyder på at valproinsyre under oppstart av klorazepinbehandling er en risikofaktor for klorazepinindusert betennelse og alvorlige bivirkninger som myokarditt. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder klorazepin, skal endres tilsvarende.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CMDh enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for klorazepin mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder klorazepin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Blindtarmbetennelse

Preparatomtale

Punkt 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler
(...)

Antikolinerge effekter

<INN> har antikolinerg aktivitet som kan gi bivirkninger overalt i kroppen. Forsiktighet må utvises ved tilfeller av forstørret prostata og trangvinkelglaukom. Trolig på grunn av de antikolinerge egenskapene har <INN> vært forbundet med ulik grad av svekket tarmperistaltikk som spenner fra obstipasjon til tarmobstruksjon, fekal opphopning, paralytisk ileus, **blindtarmbetennelse**, megakolon og tarminfarkt/-iskemi (se pkt. 4.8). Ved sjeldne anledninger har disse tilfellene vært fatale. Det må utvises spesiell forsiktighet hos pasienter som samtidig bruker medikamenter som kan forårsake forstoppelse (særlig medikamenter med antikolinerge egenskaper, som noen antipsykotika, antidepressiva og antiparkinson-medikamenter), eller har hatt sykdom i kolon eller operative inngrep i nedre abdomen, da dette kan forverre situasjonen. Det er viktig at forstoppelse oppdages og behandles.

Punkt 4.8

Følgende bivirkning skal tilføyes under organklasserettet Gastrointestinale sykdommer med frekvensen ikke kjent (ny tekst understreket og i fet skrift):

Frekvens ikke kjent: **Blindtarmbetennelse** *, **, ***

* Bivirkninger etter markedsføring via spontane rapporter og litteraturtilfeller

** Disse bivirkningene var noen ganger fatale

*** **Inkludert perforert blindtarm**

Pakningsvedlegg

Avsnitt 2 Hva du må vite før du bruker X

Advarsler og forsiktighetsregler

Si fra til legen din umiddelbart før du tar neste tablett med <legemidlets navn>:

- **Dersom du utvikler tegn og symptomer på blindtarmbetennelse. Disse kan omfatte intense og forverrede magesmerter som starter i nærheten av navlen og beveger seg til nedre høyre side, og som forverres ved bevegelse, hosting eller trykk på området. Andre symptomer kan være forstoppelse, oppblåsthet, uvelhetsfølelse, lett feber, oppkast, manglende matlyst eller diaré. Du vil ha behov for øyeblikkelig legehjelp.**

Avsnitt 4 Mulige bivirkninger

Noen bivirkninger kan være alvorlige og krever umiddelbar oppfølging. Informer lege umiddelbart før du tar neste tablett med <legemidlets navn> hvis du opplever noen av de følgende bivirkningene:
Frekvens "ikke kjent": **blindtarmbetennelse**

Hematologiske maligniteter

Preparatomtale

Punkt 4.8 Bivirkninger

Organklasser: Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)

Frekvens "ikke kjent": Hematologisk malignitet

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hematologisk malignitet

Epidemiologiske studier har vist en kumulativ dose- og tidsavhengig sammenheng mellom klorzapin og hematologisk malignitet. I en stor kohortstudie var den absolutte risikoen for å utvikle en hematologisk malignitet 61 tilfeller per 100 000 personår blant pasienter behandlet med klorzapin, mot 41 tilfeller per 100 000 personår blant de som fikk andre antipsykotiske legemidler, tilsvarende 0,7 % blant klorzapinbrukere mot 0,5 % i den andre gruppen, over en gjennomsnittlig oppfølgingstid på 12,3 år. En høy kumulativ eksponering for klorzapin var assosiert med en justert oddsratio (aOR) på 3,35 (95 % KI: 2,22 – 5,05), og behandlingsvarighet ≥ 5 år med en aOR på 2,94 (95 % KI: 2,07 – 4,17). Det ble også observert en kumulativ dose-respons-sammenheng for lymfom, med en aOR på 4,06 (95 % KI: 2,60 – 6,33) ved samme kumulative dosetterskel. Det er ikke kjent i hvilken grad hematologisk overvåking av pasienter som behandles med klorzapin, kan bidra til disse estimatene.

Pakningsvedlegg

Avsnitt 4 Mulige bivirkninger

Frekvens "ikke kjent": blodkreft (hematologisk malignitet)

Det er observert en liten økning i risikoen for å utvikle blodkreft hos pasienter som bruker klorzapin, spesielt ved lengre behandling.

Symptomene kan omfatte

- uforklarlig feber
- hovne kjertler
- vedvarende infeksjoner under behandlingen
- vekttap
- ekstrem tretthet
- rødhet
- nattsvette
- at man lett får blåmerker eller blødning

DRESS (legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer)

Preparatomtale

- Punkt 4.4

En advarsel bør legges til som følger:

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelig, er rapportert i forbindelse med klozapin (se pkt. 4.8).

Pasientene bør informeres om tegn og symptomer på DRESS og overvåkes nøye.

Hvis det forekommer tegn og symptomer som tyder på denne reaksjonen, skal klozapin seponeres umiddelbart og alternativ behandling vurderes (etter behov).

Dersom pasienten har utviklet DRESS ved bruk av klozapin, må behandling med klozapin ikke startes opp igjen hos pasienten på noe tidspunkt.

Pakningsvedlegg

Avsnitt 2 – Hva du må vite før du bruker [legemidlets navn]

Advarsler og forsiktighetsregler – Vær spesielt forsiktig med [legemidlets navn]:

Snakk med lege før du bruker [legemidlets navn]:

Hvis du noen gang har fått alvorlig hudutslett eller flassende hud, blemmer og/eller munnsår etter å ha tatt [legemidlets navn].

Dette legemidlet kan forårsake alvorlige hudreaksjoner. Slutt å ta klozapin, og oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du opplever noen av symptomene forbundet med disse alvorlige hudreaksjonene.

Legemiddelinteraksjon mellom klozapin og valproat: mulige effekter på myokarditt

Preparatomtale

- Punkt 4.5

Samtidig behandling med klozapin og valproinsyre kan øke risikoen for nøytropeni og klozapinindusert myokarditt. Hvis samtidig bruk av klozapin og valproinsyre er nødvendig, så er nøye overvåking påkrevd.

[...]

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	November 2025 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	5. januar 2026
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	26. februar 2026