

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de
introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para clozapina, as conclusões científicas são as seguintes:

Apendicite

Atendendo aos dados de farmacovigilância disponíveis, suportados por um estudo de coorte retrospectivo, o PRAC considera que não pode ser excluída uma associação causal entre clozapina e apendicite, sendo esta, pelo menos, uma possibilidade razoável. O mecanismo proposto é consistente com outras complicações gastrointestinais da clozapina. Atendendo à gravidade e consistência das evidências, considera-se necessária uma atualização das secções 4.4 e 4.8 do resumo das características do medicamento, bem como das secções correspondentes do folheto informativo. O PRAC concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contém clozapina deve ser alterada em conformidade.

Neoplasia maligna hematológica

Atendendo às evidências cumulativas de estudos epidemiológicos e de um mecanismo biológico plausível, o PRAC considera que não pode ser excluída uma associação causal entre a exposição a clozapina e neoplasias malignas hematológicas, sendo esta, pelo menos, uma possibilidade razoável. Atendendo à gravidade e consistência das evidências, considera-se necessária uma atualização da secção 4.8 do resumo das características do medicamento, bem como da secção correspondente do folheto informativo. O PRAC concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contém clozapina deve ser alterada em conformidade.

DRESS (síndrome de reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos)

Atendendo aos dados disponíveis de evidências cumulativas sobre reações cutâneas adversas graves (RCAG) de relatórios espontâneos e de literatura, e considerando que já foi estabelecida uma relação causal entre clozapina e DRESS, o PRAC considera que uma relação causal entre clozapina e DRESS é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC considera ser necessária uma advertência na secção 4.4, para aumentar a sensibilização junto dos profissionais de saúde e doentes para um reconhecimento precoce. O PRAC concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contém clozapina deve ser alterada em conformidade.

Interação medicamentosa (IM) entre clozapina e valproato: potenciais efeitos em miocardite

Atendendo aos dados publicados disponíveis da literatura sobre o risco associado à interação medicamentosa com ácido valproico (AVP), o PRAC considera que uma relação causal é, pelo menos, uma possibilidade razoável. Estudos indicam de forma consistente uma incidência mais elevada de reações adversas a fármacos com a utilização combinada de ácido valproico e clozapina e sugerem que ácido valproico (AVP) durante a iniciação de clozapina constitui um fator de risco para inflamação induzida por clozapina e acontecimentos adversos graves como miocardite. O PRAC concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contém clozapina deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a clozapina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) clozapina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.

Anexo II

**Alterações à informação do medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de
procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do Medicamento (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Apendicite

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.4, Advertências e precauções
(...)

Efeitos anticolinérgicos

<DCI> apresenta atividade anticolinérgica que pode causar efeitos indesejáveis em todo o organismo. É indicada uma monitorização cuidadosa na presença de hipertrofia prostática e glaucoma de ângulo fechado. Provavelmente devido às suas propriedades anticolinérgicas, <DCI> foi associado a vários graus de alteração do peristaltismo intestinal, que variaram desde obstipação a obstrução intestinal, impactação fecal, íleo paralítico, **apendicite**, megacólon e enfarte intestinal/isquemia (ver secção 4.8). Em ocasiões raras estes casos foram fatais. É necessário particular cuidado em doentes a receber medicações concomitantes que se sabe causarem obstipação (especialmente medicamentos com propriedades anticolinérgicas, tais como alguns antipsicóticos, antidepressivos e antiparkinsonianos), que tenham antecedentes de doença no cólon ou antecedentes de cirurgia abdominal baixa, já que estes podem exacerbar a situação. É vital que a obstipação seja diagnosticada e tratada de imediato.

Secção 4.8

Deve ser adicionada a seguinte reação adversa na classe de sistemas de órgãos Doenças gastrointestinais com uma frequência desconhecida (texto novo sublinhado e a negrito):

Frequência desconhecida: **Apendicite** *, **, *******

* Reações adversas resultantes da experiência pós-comercialização através da notificação espontânea de casos e literatura.

** Alguns casos foram fatais.

***** Incluindo apendicite perfurada.**

Folheto Informativo

Secção 2 O que precisa de saber antes de tomar X

Advertências e precauções

Informe o seu médico imediatamente antes de tomar o próximo comprimido de <Medicamento>

- **Se desenvolver sinais e sintomas de apendicite; estes podem incluir dor abdominal intensa e agravamento da mesma com início próximo do umbigo e deslocamento para o lado inferior direito, intensificada por movimento, tosse ou pressão na área. Outros sinais podem incluir prisão de ventre, inchaço da barriga, mal-estar, febre ligeira, vômitos, perda de apetite ou diarreia. Precisar de uma consulta médica urgente com o seu médico.**

Secção 4 Efeitos indesejáveis possíveis

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves e necessitam de atenção médica imediata. Informe o seu médico imediatamente antes de tomar o próximo comprimido de <Medicamento> se tiver algum dos seguintes:

Frequência “desconhecida”: **inflamação do apêndice (apendicite)**

Neoplasia maligna hematológica

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.8 Efeitos indesejáveis

Classes de sistemas de órgãos: neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl quistos e pólipos)

Frequência “desconhecida”: **neoplasia maligna hematológica**

Descrição de reações adversas selecionadas

Neoplasia maligna hematológica

Estudos epidemiológicos demonstraram uma associação dependente da dose e do tempo cumulativa entre clozapina e neoplasia maligna hematológica. Num estudo de coorte de grande dimensão, o risco absoluto de desenvolvimento de uma neoplasia maligna hematológica foi de 61 casos por 100 000 pessoas-ano em doentes tratados com clozapina *versus* 41 casos por 100 000 pessoas-ano em doentes que receberam outros medicamentos antipsicóticos, correspondendo a 0,7% em utilizadores de clozapina *versus* 0,5% no outro grupo, durante um seguimento médio de 12,3 anos. Uma exposição a clozapina cumulativa elevada foi associada a uma taxa de probabilidade ajustada (aOR) de 3,35 (IC 95%: 2,22 a 5,05) e duração do tratamento ≥ 5 anos com uma aOR de 2,94 (IC 95%: 2,07 a 4,17). Uma relação de dose-resposta cumulativa foi também observada para linfoma, com uma aOR de 4,06 (IC 95%: 2,60 a 6,33) no mesmo limiar de dose cumulativa. A medida em que a monitorização hematológica de doentes tratados com clozapina poderá contribuir para estas estimativas é desconhecida.

Folheto Informativo

Secção 4 Efeitos indesejáveis possíveis

Frequência “desconhecida”: **cancro do sangue (neoplasia maligna hematológica)**

Um ligeiro aumento do risco de desenvolvimento de cancro do sangue foi observado em doentes a tomar clozapina, especialmente em casos de tratamento mais prolongado.

Os sintomas podem incluir

- **febre de origem desconhecida**
- **glândulas inchadas,**
- **infecções persistentes durante o tratamento**
- **perda de peso**
- **cansaço extremo**
- **vermelhidão**
- **suores noturnos**
- **nódoas negras ou sangramento com facilidade**

DRESS (síndrome de reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

Deve ser adicionada uma advertência da seguinte forma:

Reações adversas cutâneas graves (RACG)

Síndrome de reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), que pode ser potencialmente fatal ou fatal, foi comunicada em associação com clozapina (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas de DRESS e monitorizados atentamente.

Se surgirem sinais e sintomas sugestivos desta reação, a clozapina deve ser imediatamente descontinuada e deve ser considerado um tratamento alternativo (conforme adequado).

Se o doente tiver desenvolvido DRESS com a utilização de clozapina, o tratamento com clozapina não deve ser reiniciado neste doente em momento algum.

Folheto Informativo

Secção 2 - O que precisa de saber antes de tomar [nome do medicamento]

Advertências e precauções - Tome especial cuidado com [Nome do medicamento]:

Fale com o seu médico antes de tomar [nome do medicamento]:

Se alguma vez teve uma erupção cutânea grave ou exfoliação cutânea, bolhas e/ou feridas da boca após tomar [nome do medicamento].

Este medicamento pode causar reações cutâneas graves. Pare de utilizar clozapina e procure imediatamente aconselhamento médico se notar algum dos sintomas relacionados com estas reações cutâneas graves.

Interação medicamentosa (IM) entre clozapina e valproato: potenciais efeitos em miocardite

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.5

O tratamento concomitante de clozapina e ácido valproico pode aumentar o risco de neutropenia e miocardite induzida por clozapina. Se for necessária a utilização concomitante de clozapina com ácido valproico, é necessária uma monitorização atenta.

[...]

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh em novembro de 2025
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	5 de janeiro de 2026
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	26 de fevereiro de 2026