

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru clozapină, concluziile științifice sunt următoarele:

Apendicită

Având în vedere datele de farmacovigilență disponibile, susținute de un studiu retrospectiv de cohortă, PRAC consideră că o asociere cauzală între clozapină și apendicită nu poate fi exclusă și reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. Mecanismul propus este consecvent cu alte complicații gastrointestinale asociate clozapinei. Având în vedere gravitatea și consecvența dovezilor, se consideră necesară o actualizare a pct. 4.4 și 4.8 din Rezumatul caracteristicilor produsului, precum și actualizarea punctelor corespunzătoare din Prospect. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament ale produselor care conțin clozapină trebuie modificate corespunzător.

Afecțiuni hematologice maligne

Având în vedere datele cumulate din studiile epidemiologice și un mecanism biologic plauzibil, PRAC consideră că o asociere cauzală între expunerea la clozapină și afecțiunile hematologice maligne nu poate fi exclusă și reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. Având în vedere gravitatea și consecvența dovezilor, se consideră necesară o actualizare a pct. 4.8 din Rezumatul caracteristicilor produsului, precum și actualizarea punctului corespunzător din Prospect. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament ale produselor care conțin clozapină trebuie modificate corespunzător.

DRESS (reacție la medicament cu eozinofilie și sindrom sistemic)

Având în vedere datele provenind din dovezile cumulate privind reacțiile RACS din raportările spontane și literatura de specialitate și având în vedere că a fost stabilită deja o relație de cauzalitate între clozapină și DRESS, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între clozapină și DRESS reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC consideră că este necesară o atenționare la pct. 4.4 pentru a informa profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții în scopul recunoașterii rapide. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament ale medicamentelor care conțin clozapină trebuie modificate corespunzător.

Interacțiunea medicamentoasă (DDI - Drug-drug interaction) între clozapină și valproat: efecte potențiale asupra miocarditei

Având în vedere datele publicate cu privire la riscul asociat cu interacțiunea medicamentoasă cu acidul valproic (AVP) din literatura de specialitate, PRAC consideră că o relație de cauzalitate reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. Studiile indică în mod consecvent o incidență mai mare a RAM asociată cu utilizarea concomitentă a acidului valproic cu clozapina și sugerează că acidul valproic (AVP) administrat în etapa de inițiere a tratamentului cu clozapină este un factor de risc pentru inflamația indusă de clozapină și evenimentele adverse grave, precum miocardita. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament ale medicamentelor care conțin clozapină trebuie modificate corespunzător.

În urma analizării recomandării PRAC, CMDh este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru clozapină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin clozapină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul
autorizat/medicamentele autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este subliniat și îngroșat, iar textul șters este tăiat)

Apendicită

Rezumatul caracteristicilor produsului

Pct. 4.4 Atenționări și precauții
(...)

Efecte anticolinergice

<INN> are o acțiune anticolinergică care poate să determine apariția de reacții adverse în organism. Este recomandată supravegherea atentă la pacienții diagnosticați cu hipertrofie de prostată și glaucom cu unghi îngust. Ținând cont de proprietățile sale anticolinergice, cel mai probabil, <INN> a fost asociat cu grade diferite de afectare a peristaltismului intestinal, de la constipație la obstrucție intestinală, impactare a materiilor fecale, ileus paralytic, apendicită, megacolon și infarct/ischemie intestinală (vezi pct. 4.8). Rar, aceste cazuri au fost letale. O atenție deosebită se recomandă la pacienții tratați concomitent cu medicamente cunoscute a determina constipație (în special cele cu proprietăți anticolinergice, cum sunt unele antipsihotice, antidepresive și tratamentele antiparkinsoniene), la pacienții care au antecedente de disfuncții ale colonului sau intervenții chirurgicale la nivelul abdomenului inferior, deoarece acestea pot exacerba situația. Este vital ca această constipație să fie descoperită și tratată activ.

Pct. 4.8

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată la clasificarea ASO Tulburări gastro-intestinale la categoria „cu frecvență necunoscută” (textul nou este subliniat și îngroșat):

Cu frecvență necunoscută: **Apendicită** *, **, ***

* Reacțiile adverse rezultate după punerea pe piață a medicamentului sau din rapoartele spontane și din datele din literatură

** Aceste reacții adverse au avut uneori un potențial letal.

*** **Inclusiv apendicită perforată**

Prospect

Pct. 2 Ce trebuie să știți înainte să luați X

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a utiliza următorul comprimat de <Medicament>

- **Dacă dezvoltăți semne și simptome de apendicită; acestea pot include durere abdominală intensă și care se agravează, care începe în apropierea buricului și se mută spre partea dreaptă inferioară, se înrăutățește dacă vă mișcați, tușiți sau apăsați pe zona respectivă. Alte semne pot fi constipație, umflare a abdomenului, indispoziție, febră ușoară, vărsături, pierdere a poftei de mâncare sau diaree. Va trebui să fiți consultat de urgență de medicul dumneavoastră.**

Pct. 4 Reacții adverse posibile

Unele reacții pot fi severe și pot necesita asistență medicală imediată. Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a lua următorul comprimat de <Medicament> dacă prezentați oricare dintre următoarele:

Cu frecvență necunoscută: **inflamație a apendicelui (apendicită)**

Afecțiuni hematologice maligne

Rezumatul caracteristicilor produsului

Pct. 4.8 Reacții adverse

Aparate, organe și sisteme: Neoplasme benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)

Cu frecvență necunoscută: **Afecțiuni hematologice maligne**

Descrierea unor reacții adverse

Afecțiuni hematologice maligne (AHM)

Studiile epidemiologice au demonstrat o asociere cumulată dependentă de doză și timp între clozapină și afecțiunile hematologice maligne. Într-un studiu de cohortă de mari dimensiuni, riscul absolut de a dezvolta o afecțiune hematologică malignă a fost de 61 de cazuri per 100 000 persoană-ani în rândul pacienților tratați cu clozapină, comparativ cu 41 de cazuri per 100 000 persoană-ani în rândul pacienților tratați cu alte medicamente antipsihotice, ceea ce corespunde unui raport de 0,7% la utilizatorii de clozapină, comparativ cu 0,5% în celălalt grup, în decursul unei perioade de urmărire medie de 12,3 ani. O expunere cumulată crescută la clozapină a fost asociată cu un raport ajustat al cotelor (aOR) de 3,35 (Î 95%: 2,22-5,05) și cu o durată a tratamentului ≥ 5 ani cu un aOR de 2,94 (Î 95%: 2,07-4,17). O relație cumulată de tip doză-răspuns a fost observată și pentru limfom, cu un aOR de 4,06 (Î 95%: 2,60-6,33), la același prag de doză cumulat. Nu se cunoaște în ce măsură poate contribui monitorizarea hematologică a pacienților tratați cu clozapină la aceste estimări.

Prospect

Pct. 4 Reacții adverse posibile

Cu frecvență necunoscută: **cancer al sângelui (afecțiune hematologică malignă)**

S-a observat un risc ușor crescut de a dezvolta cancer al sângelui la pacienții care iau clozapină, în special în cazurile unui tratament mai lung.

Simptomele pot include

- **febră inexplicabilă**
- **ganglioni limfatici măriți,**
- **infecții persistente în timpul tratamentului**
- **scădere în greutate**
- **oboseală extremă**
- **roșeață**
- **transpirații nocturne**
- **aparitie de vânătăi sau sângerare cu ușurință**

DRESS (reacție la medicament cu eozinofilie și sindrom sistemic)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

Trebuie adăugată o atenționare, după cum urmează:

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

În asociere cu clozapina a fost raportată reacție la medicament însoțită de eozinofilie și sindrom sistemic (DRESS), care poate pune viața în pericol sau poate avea evoluție letală (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie informați despre semnele și simptomele DRESS și monitorizați îndeaproape. Dacă apar semne și simptome care sugerează această reacție, tratamentul cu clozapină trebuie întrerupt imediat și trebuie luat în considerare alt tratament (după caz).

Tratamentul cu clozapină nu trebuie reinițiat niciodată la pacienții care au dezvoltat DRESS asociat cu utilizarea acestui medicament.

Prospect

Pct. 2 Ce trebuie să știți înainte să luați [denumirea medicamentului]

Atenționări și precauții - Aveți grijă deosebită când luați [denumirea medicamentului]:

Înainte să luați [denumirea medicamentului], adresați-vă medicului dumneavoastră:

Dacă ați dezvoltat vreodată o erupție severă pe piele sau decojire a pielii, bășici și/sau afte în interiorul gurii după ce ați luat [denumirea medicamentului].

Acest medicament poate cauza reacții grave pe piele. Opriti tratamentul cu clozapină și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele asociate acestor reacții grave pe piele.

Interacțiunea medicamentoasă (DDI) între clozapină și valproat: efecte potențiale asupra miocarditei

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.5

Tratamentul concomitent cu clozapină și acid valproic poate crește riscul de neutropenie și de miocardită indusă de clozapină. Dacă este necesară utilizarea concomitentă a clozapinei cu acid valproic, este necesară o monitorizare atentă.

[...]

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din noiembrie 2025
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	05 ianuarie 2026
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	26 februarie 2026