

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovanej správe (aktualizovaných správach) o bezpečnosti (PSUR) pre klozapín sú vedecké závery nasledovné:

Apendicitída

Vzhľadom na dostupné farmakovigilančné údaje, podložené retrospektívnou kohortnou štúdiou, výbor PRAC uznal, že kauzálnu súvislosť medzi klozapínom a apendicitídou nemožno vylúčiť a považuje ju za prinajmenšom odôvodnenú možnosť. Navrhovaný mechanizmus je v súlade s inými gastrointestinálnymi komplikáciami pri klozapíne. Vzhľadom na závažnosť a konzistentnosť dôkazov sa považuje za potrebné aktualizovať časti 4.4 a 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku, ako aj príslušné časti písomnej informácie pre používateľa. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich klozapín sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

Hematologické malignity

Vzhľadom na kumulatívne dôkazy z epidemiologických štúdií a pravdepodobný biologický mechanizmus považuje výbor PRAC kauzálnu súvislosť medzi expozíciou klozapínu a hematologickými malignitami za nemožnú vylúčiť a považuje ju prinajmenšom za odôvodnenú možnosť. Vzhľadom na závažnosť a konzistentnosť dôkazov sa považuje za potrebné aktualizovať časť 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku, ako aj príslušnú časť písomnej informácie pre používateľa. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich klozapín sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

DRESS (lieková reakcia s eozinofiliou a systémovým syndrómom)

Vzhľadom na dostupné údaje z kumulatívnych dôkazov o reakciách SCAR zo spontánnych hlásení a literatúry a vzhľadom na to, že už bol stanovený kauzálny vzťah medzi klozapínom a DRESS, považuje výbor PRAC kauzálny vzťah medzi klozapínom a DRESS prinajmenšom za odôvodnenú možnosť. Výbor PRAC považuje upozornenie v časti 4.4 za potrebné na zvýšenie povedomia zdravotníckych pracovníkov a pacientov o včasnom rozpoznaní. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich klozapín sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

Liekové interakcie (drug-drug interaction, DDI) medzi klozapínom a valproátom: potenciálne účinky na myokarditídu

Vzhľadom na dostupné publikované údaje o riziku spojenom s liekovou interakciou s kyselinou valproovou (*valproic acid*, VPA) z literatúry, považuje výbor PRAC kauzálny vzťah prinajmenšom za odôvodnenú možnosť. Štúdie konzistentne indikujú vyšší výskyt nežiaducich reakcií na liečbu pri kombinovanom užívaní kyseliny valproovej a klozapínu a naznačujú, že kyselina valproová (VPA) počas začiatku liečby klozapínom je rizikovým faktorom pre zápalové reakcie vyvolané klozapínom a závažné nežiaduce účinky, ako je myokarditída. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich klozapín sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) preskúmala odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre klozapín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) klozapín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh odporúča zmenu podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Apendicitída

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.4 Upozornenia a opatrenia
(...)

Anticholinergické účinky

<názov lieku> má anticholinergickú účinnosť, ktorá môže vyvolať nežiaduce účinky v celom organizme. Je potrebné starostlivo sledovať pacientov so zväčšením prostaty a glaukómom s úzkym uhlom. Pravdepodobne na základe svojich anticholinergických vlastností sa <názov lieku> spája s rôznym stupňom zhoršenia črevnej peristaltiky, ktoré bolo v rozmedzí od zápchy až po obštrukciu čriev, nahromadenie stolice, paralytický ileus, **apendicitídu**, megakolón a intestinálny infarkt/ischémiu (pozri časť 4.8). Zriedkavo boli tieto prípady fatálne. Osobitnú starostlivosť je potrebné venovať pacientom, ktorí užívajú súbežne lieky spôsobujúce zápchu (najmä tie s anticholinergickými vlastnosťami, ako sú niektoré antipsychotiká, antidepresíva a antiparkinsoniká), ktorí majú v anamnéze ochorenia hrubého čreva alebo absolvovali operáciu dolnej časti brušnej dutiny, pretože by to mohlo zhoršiť ich situáciu. Je nevyhnutne dôležité, aby sa zápcha rozpoznala a aktívne liečila.

Časť 4.8

Nasledujúca nežiaduca reakcia sa má pridať do triedy orgánových systémov Poruchy gastrointestinálneho traktu s frekvenciou „neznáme“ (nový text je podčiarknutý a vyznačený tučným písmom):

Frekvencia neznáma: **Apendicitída** *, **, ***

* Nežiaduce účinky lieku pochádzajúce zo sledovania po uvedení na trh prostredníctvom spontánnych hlásení a prípadov z literatúry.

** Tieto nežiaduce liekové reakcie boli niekedy fatálne.

*** **Vrátane perforovanej apendicitídy**

Písomná informácia pre používateľa

Časť 2 Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete X

Upozornenia a opatrenia

Pred užitím ďalšej tablety <lieku> ihneď informujte svojho lekára

- **Ak sa u vás objavia príznaky a symptómy apendicitídy, medzi ktoré patrí intenzívna a zhoršujúca sa bolesť brucha, ktorá začína v okolí pupka a presúva sa do pravej dolnej časti, zhoršuje sa pohybom, kašľaním alebo tlakom na túto oblasť. Medzi ďalšie príznaky patrí zápcha, opuch brucha, malátnosť, mierna horúčka, vracanie, strata chuti do jedla alebo hnačka. Budete potrebovať urgentné lekárske vyšetrenie u svojho lekára.**

Časť 4 Možné vedľajšie účinky

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a vyžadujú okamžitú lekársku pomoc. Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich príznakov, ihneď informujte svojho lekára pred užitím ďalšej tablety <lieku>:

Frekvencia „neznáme“: **zápal slepého čreva (apendicitída)**

Hematologické malignity

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.8 Nežiaduce účinky

Trieda orgánových systémov (TOS): Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Frekvencia „neznáme“: **Hematologická malignita**

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hematologická malignita (HM)

Epidemiologické štúdie preukázali súvislosť medzi klozapínom a hematologickou malignitou, ktorá je kumulatívne závislá od dávky a času. V rozsiahlej kohortnej štúdii bolo absolútne riziko vzniku hematologickej malignity 61 prípadov na 100 000 osoborokov u pacientov liečených klozapínom oproti 41 prípadom na 100 000 osoborokov u pacientov užívajúcich iné antipsychotické lieky, čo zodpovedá 0,7 % u užívateľov klozapínu oproti 0,5 % v druhej skupine pri priemernom sledovaní 12,3 roka. Vysoká kumulatívna expozícia klozapínu bola spojená s upraveným pomerom šancí (*adjusted odds ratio*, aOR) 3,35 (95 % IS: 2,22 – 5,05) a dĺžkou liečby ≥ 5 rokov s aOR 2,94 (95 % IS: 2,07 – 4,17). Kumulatívny vzťah medzi dávkou a odpoveďou bol pozorovaný aj v prípade lymfómu s aOR 4,06 (95 % IS: 2,60 – 6,33) pri rovnakej hranici kumulatívnej dávky. Nie je známe, do akej miery môže hematologické monitorovanie pacientov liečených klozapínom prispieť k týmto odhadom.

Písomná informácia pre používateľa

Časť 4 Možné vedľajšie účinky

Frekvencia „neznáme“: **rakovina krvi (hematologická malignita)**

U pacientov užívajúcich klozapín bolo pozorované mierne zvýšené riziko vzniku rakoviny krvi, najmä v prípadoch dlhodobej liečby.

Symptómy môžu zahŕňať:

- **nevysvetliteľnú horúčku,**
- **opuchnuté žľazy,**
- **pretrvávajúce infekcie počas liečby,**
- **stratu hmotnosti,**
- **extrémnu únavu,**
- **začervenanie,**
- **nočné potenie,**
- **ľahkú tvorbu modrín alebo krvácanie.**

DRESS (lieková reakcia s eozinofíliou a systémovým syndrómom)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Je potrebné doplniť nasledujúce varovanie:

Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

V súvislosti s klozapínom boli hlásené liekové reakcie s eozinofíliou a systémovým syndrómom (Drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome, DRESS), ktoré môžu byť život ohrožujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.8).

Pacientov je potrebné informovať o prejavoch a symptómoch DRESS a dôsledne ich sledovať. Ak sa objavia prejavy a symptómy naznačujúce túto reakciu, klozapín sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba (v prípade potreby).

Ak sa u pacienta pri užívaní klopazínu vyskytol DRESS, liečba klopazínom sa u tohto pacienta nesmie nikdy znovu začať.

Písomná informácia pre používateľa

Časť 2 – Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete [názov lieku]

Upozornenia a opatrenia – Pri používaní [názov lieku] buďte obzvlášť opatrní:

Predtým, ako začnete užívať [názov lieku], obráťte sa na svojho lekára:

Ak sa u vás po užití [názov lieku] niekedy vyskytla závažná kožná vyrážka alebo olupovanie kože, pľuzgiere a/alebo vredy v ústach.

Tento liek môže spôsobiť závažné kožné reakcie. Ak spozorujete ktorýkoľvek z príznakov súvisiacich s týmito závažnými kožnými reakciami, prestaňte klopazín používať a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Liekové interakcie (*Drug-drug interaction* , DDI) medzi klopazínom a valproátom: potenciálne účinky na myokarditídu

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.5

Súbežná liečba klopazínom a kyselinou valproovou môže zvýšiť riziko neutropénie a klopazínom indukovanej myokarditídy. Ak je potrebné súbežné použitie klopazínu a kyseliny valproovej, vyžaduje sa dôkladné sledovanie.

[...]

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh november 2025
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	05/01/2026
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	26/02/2026