

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za klopazipin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Apendicitis

Na podlagi razpoložljivih farmakovigilancijskih podatkov, ki jih podpira retrospektivna kohortna študija, odbor PRAC meni, da vzročne povezanosti med klopazipinom in apendicitisom ni mogoče izključiti in da je takšna povezanost vsaj razumno možna. Predpostavljeni mehanizem je skladen z drugimi gastrointestinalnimi zapleti, povezanimi s klopazipinom. Glede na resnost in doslednost dokazov je potrebna posodobitev poglavij 4.4 in 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila ter ustreznih poglavij navodila za uporabo. Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo klopazipin, ustrezno spremeniti.

Hematološke maligne bolezni

Na podlagi kumulativnih dokazov iz epidemioloških študij in verjetni biološki mehanizem odbor PRAC meni, da vzročne povezanosti med izpostavljenostjo klopazipinu in hematološkimi malignimi boleznimi ni mogoče izključiti in da je takšna povezanost vsaj razumno možna. Glede na resnost in doslednost dokazov je potrebna posodobitev poglavja 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila ter ustreznega poglavja navodila za uporabo. Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo klopazipin, ustrezno spremeniti.

Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome)

Na podlagi razpoložljivih podatkov iz kumulativnih dokazov o hudih kožnih neželenih reakcijah (SCAR – severe cutaneous adverse reactions) iz spontanih poročil in literature ter glede na že dokazano vzročno povezanost med klopazipinom in sindromom DRESS odbor PRAC meni, da je vzročna povezanost med klopazipinom in sindromom DRESS vsaj razumno možna. Odbor PRAC meni, da je v poglavju 4.4 potrebno ustrezno opozorilo za povečanje ozaveščenosti zdravstvenih delavcev in bolnikov, ki bi omogočilo zgodnje prepoznavanje tega sindroma. Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo klopazipin, ustrezno spremeniti.

Medsebojno delovanje med klopazipinom in valproatom: morebitni učinki na miokarditis

Na podlagi razpoložljivih objavljenih podatkov o tveganju, povezanim z medsebojnim delovanjem zdravil z valprojsko kislino (VPA – valproic acid) iz literature, odbor PRAC meni, da je vzročna povezanost vsaj razumno možna. Študije dosledno kažejo povečano pojavnost neželenih učinkov zdravila pri kombinirani uporabi valprojske kisline in klopazipina ter kažejo na to, da je valprojska kislina (VPA) med uvedbo zdravljenja s klopazipinom dejavnik tveganja za s klopazipinom povzročeno vnetje in resne neželene učinke, kot je miokarditis. Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo klopazipin, ustrezno spremeniti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se skupina CMDh strinja s splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za klopazipin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) klopazipin, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh zato priporoča spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Apendicitis

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi
(...)

Antiholinergično delovanje

<INN> deluje antiholinergično, kar lahko povzroča neželene učinke po vsem telesu. Bolnike s povečano prostato in glavkomom zaprtega zakotja je treba skrbno spremljati. <INN> je bil verjetno zaradi svojih antiholinergičnih lastnosti povezan z motnjami črevesne peristaltike različnih stopenj, od obstipacije do črevesne zapore, fekalne impakcije, paralitičnega ileusa, **apendicitisa**, megakolona in črevesne ishemije, ki lahko vodi v infarkt črevesja (glejte poglavje 4.8). V redkih primerih so bili ti primeri smrtni. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, ki sočasno prejema zdravila, za katera je znano, da povzročajo obstipacijo (zlasti zdravila z antiholinergičnim delovanjem, kot so nekateri antipsihotiki, antidepresivi in antiparkinsoniki). Prav tako je potrebna posebna previdnost pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli katero od bolezni debelega črevesa ali operacijo v spodnjem delu trebuha, saj lahko pride do poslabšanja stanja. Zelo pomembno je obstipacijo prepoznati in jo aktivno zdraviti.

Poglavje 4.8

Pod organski sistem »Bolezni prebavil« je treba dodati naslednji neželeni učinek s pogostnostjo »neznana« (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko):

Neznana pogostnost: **apendicitis***, **, ***

*Neželeni učinki iz obdobja po začetku trženja zdravila, iz spontanah poročil in literature.

**Nekateri neželeni učinki so bili smrtni.

*****Vključno s perforiranim apendicitisom.**

Navodilo za uporabo

Poglavje 2 Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo X

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden vzamete naslednjo tableto zdravila <ime zdravila>, morate zdravniku takoj povedati, če:

- **se pri vas pojavijo znaki in simptomi vnetja slepiča, ki lahko vključujejo močno in stopnjujočo bolečino v trebuhu, ki se začne v bližini popka in se premakne v spodnji desni del ter se poslabša z gibanjem, kašljanjem ali pritiskom na ta boleči predel. Drugi znaki lahko vključujejo zaprtje, otekanje trebuha, slabo počutje, rahlo zvišano telesno temperaturo, bruhanje, pomanjkanje apetita ali drisko. Potrebovali boste nujen pregled pri zdravniku.**

Poglavje 4 Možni neželeni učinki

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravniško pomoč. Preden nadaljujete z jemanjem zdravila <ime zdravila>, takoj obvestite zdravnika, če opazite kaj od naslednjega:

Neznana pogostnost: **vnetje slepiča (apendicitis)**

Hematološke maligne bolezni

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.8 Neželeni učinki

Organski sistem: Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Neznana pogostnost: **hematološke maligne bolezni**

Opis izbranih neželenih učinkov

Hematološke maligne bolezni

Epidemiološke študije so pokazale od kumulativnega odmerka in časa odvisno povezavo med klopazinom in hematološkimi malignimi boleznimi. V obsežni kohortni študiji je bilo absolutno tveganje za pojav hematološke maligne bolezni med povprečnim obdobjem spremljanja 12,3 let 61 primerov na 100 000 oseb-let pri bolnikih, zdravljenih s klopazinom, v primerjavi z 41 primeri na 100 000 oseb-let pri tistih, ki so prejeli druga antipsihotična zdravila, kar ustreza 0,7 % pri bolnikih, ki so prejeli klopazin, v primerjavi z 0,5 % v drugi skupini. Visoka kumulativna izpostavljenost klopazinu je bila povezana s prilagojenim razmerjem obetov (aOR – adjusted odds ratio) 3,35 (95-% IZ: 2,22–5,05), trajanje zdravljenja ≥ 5 let pa z aOR 2,94 (95-% IZ: 2,07–4,17). Pri limfomu so opazili tudi povezavo med kumulativnim odmerkom in odzivom, pri čemer je bilo aOR 4,06 (95-% IZ: 2,60–6,33) pri isti mejni vrednosti kumulativnega odmerka. Ni znano, v kolikšni meri bi k tem ocenam lahko prispevalo hematološko spremljanje bolnikov, zdravljenih s klopazinom.

Navodilo za uporabo

Poglavje 4 Možni neželeni učinki

Neznana pogostnost: **krvni rak (hematološka maligna bolezen)**

Pri bolnikih, ki so jemali klopazin, so opazili rahlo povečano tveganje za pojav krvnega raka, zlasti v primeru dolgotrajnega zdravljenja.

Simptomi lahko vključujejo:

- **nepojasnjeno zvišano telesno temperaturo,**
- **otekle bezgavke,**
- **trdovratne okužbe med zdravljenjem,**
- **zmanjšanje telesne mase,**
- **hudo utrujenost,**
- **rdečino,**
- **nočno znojenje,**
- **nagnjenost k modricam ali krvavitvam.**

Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Dodati je treba naslednje opozorilo:

Hudi kožni neželeni učinki (SCAR – severe cutaneous adverse reaction)

V povezavi s klopazinom so poročali o reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome), sindromu ki je lahko življenje ogrožajoč ali se konča s smrtjo (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi sindroma DRESS ter jih skrbno spremljati.

Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na to reakcijo, je treba zdravljenje s klopazinom nemudoma prekiniti in razmisliti o drugi vrsti zdravljenja (če je primerno).

Če se pri bolniku med zdravljenjem s klopazinom pojavi sindrom DRESS, takšen bolnik zdravljenja s klopazinom ne sme nikoli več prejeti.

Navodilo za uporabo

Poglavje 2 Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [ime zdravila]

Opozorila in previdnostni ukrepi – Pri jemanju zdravila [ime zdravila] bodite posebno pozorni:

Preden začnete jemati zdravilo [ime zdravila], morate zdravniku povedati, če:

se vam je kdaj po jemanju zdravila [ime zdravila] pojavil hud kožni izpuščaj ali luščenje kože, mehurji na koži in/ali razjede v ustih.

To zdravilo lahko povzroči resne kožne reakcije. Če opazite katerega koli izmed simptomov, povezanih s temi resnimi kožnimi reakcijami, prenehajte uporabljati klopazin in takoj poiščite zdravniško pomoč.

Medsebojno delovanje med klopazinom in valproatom: morebitni učinki na miokarditis

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.5

Sočasno zdravljenje s klopazinom in valprojsko kislino lahko poveča tveganje za nevtropenijo in s klopazinom povzročeni miokarditis. Če je sočasna uporaba klopazina z valprojsko kislino potrebna, je potrebno skrbno spremljanje.

[...]

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh novembra 2025
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	5. januar 2026
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	26. februar 2026