

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet (godkännandena)
för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för klorzapin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Appendicit

Mot bakgrund av tillgängliga farmakovigilansdata, som stöds av en retrospektiv kohortstudie, anser PRAC att ett orsakssamband mellan klorzapin och appendicit inte kan uteslutas och åtminstone är en rimlig möjlighet. Den föreslagna mekanismen överensstämmer med andra gastrointestinala komplikationer av klorzapin. Med tanke på beläggens allvar och konsekvens anses en uppdatering av avsnitt 4.4 och 4.8 i produktresumén, samt av motsvarande avsnitt i bipacksedeln, vara nödvändig. PRAC har dragit slutsatsen att produktinformationen för läkemedel som innehåller klorzapin ska ändras i enlighet därmed.

Hematologiska maligniteter

Mot bakgrund av kumulativa belägg från epidemiologiska studier och en sannolik biologisk mekanism anser PRAC att ett orsakssamband mellan klorzapinexponering och hematologiska maligniteter inte kan uteslutas och åtminstone är en rimlig möjlighet. Med tanke på beläggens allvar och konsekvens anses en uppdatering av avsnitt 4.8 i produktresumén, samt av motsvarande avsnitt i bipacksedeln, vara nödvändig. PRAC har dragit slutsatsen att produktinformationen för läkemedel som innehåller klorzapin ska ändras i enlighet därmed.

DRESS (läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiskt syndrom)

Mot bakgrund av tillgängliga data från kumulativa belägg om SCAR-reaktioner från spontanrapporter och litteratur, och med tanke på att ett orsakssamband redan har fastställts mellan klorzapin och DRESS, anser PRAC att ett orsakssamband mellan klorzapin och DRESS åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC anser att en varning i avsnitt 4.4 är nödvändig för att öka medvetenheten hos hälso- och sjukvårdspersonal och patienter för tidig upptäckt. PRAC har dragit slutsatsen att produktinformationen för läkemedel som innehåller klorzapin ska ändras i enlighet därmed.

Läkemedelsinteraktion mellan klorzapin och valproat: potentiella effekter på myokardit

Mot bakgrund av tillgängliga publicerade data om risken som förknippas med läkemedelsinteraktion med valproinsyra från litteraturen anser PRAC att ett orsakssamband åtminstone är en rimlig möjlighet. Studier indikerar konsekvent på en högre incidens av biverkningar vid kombinerad användning av valproinsyra och klorzapin, och tyder på att valproinsyra under klorzapininsättning är en riskfaktor för klorzapininducerad inflammation och allvarliga biverkningar såsom myokardit. PRAC har dragit slutsatsen att produktinformationen för läkemedel som innehåller klorzapin ska ändras i enlighet därmed.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för klorzapin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller klorzapin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Appendicit

Produktresumé

Avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet
(...)

Antikolinerga effekter

<INN> utövar antikolinerg aktivitet, vilket kan ge biverkningar i hela kroppen. Noggrann övervakning är indicerad vid prostataförstoring och trångvinkelglaukom. <INN> har, sannolikt på grund av dess antikolinerga egenskaper, förknippats med varierande grader av försämrad tarmperistaltik, som förstoppning, tarmobstruktion, fekal impaktion, paralytisk ileus, **appendicit**, megakolon och tarminfarkt och -ischemi (se avsnitt 4.8). I sällsynta fall har dessa fall varit dödliga. Särskild försiktighet är nödvändig med patienter som samtidigt tar läkemedel som är kända för att orsaka förstoppning (särskilt de med antikolinerga egenskaper såsom vissa antipsykotika, antidepressiva och läkemedel vid Parkinsons sjukdom), har en historik av kolonsjukdom eller en historik av nedre bukkirurgi eftersom dessa kan förvärra situationen. Det är viktigt att förstoppning upptäcks och aktivt behandlas.

Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under organsystemet Magtarmkanalen med frekvensen ”ingen känd frekvens” (ny text är understruken och i fetstil):

Frekvensen ”ingen känd frekvens”: **Appendicit ***, ******, *******

*Biverkningar efter marknadsintroduktionen enligt spontanrapportering och fallrapporter i litteraturen.

**Vissa fall har haft dödlig utgång.

*****Inklusive appendicit med perforation.**

Bipacksedel

Avsnitt 2 Vad du behöver veta innan du tar X

Varningar och försiktighet

Tala omedelbart med läkare innan du tar nästa tablett av <läkemedlet>

- **om du får tecken och symtom på blindtarmsinflammation, som intensiv och förvärrad buksmärta som börjar nära naveln och rör sig mot den nedre högra sidan av magen. Smärtan förvärras av rörelse, hosta eller tryck mot området. Andra tecken kan vara förstoppning, svullen mage med sjukdomskänsla, mild feber, kräkningar, aptitlöshet eller diarré. Du behöver akut undersökas av en läkare.**

Avsnitt 4 Eventuella biverkningar

Vissa biverkningar kan bli allvarliga och kräva omedelbar läkarvård. Tala omedelbart med läkare innan du tar nästa tablett av <läkemedlet> om du får något av följande:

Frekvensen ”ingen känd frekvens”: **blindtarmsinflammation (appendicit)**

Hematologiska maligniteter

Produktresumé

Avsnitt 4.8 Biverkningar

Klassificering av organsystem: Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cyster och polyper)

Frekvensen ”ingen känd frekvens”: Hematologisk malignitet

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hematologisk malignitet (HM)

Epidemiologiska studier har visat på ett kumulativt dos- och tidsberoende samband mellan klorzapin och hematologisk malignitet. I en stor kohortstudie var den absoluta risken att utveckla en hematologisk malignitet 61 fall per 100 000 personår bland klorzapinbehandlade patienter, kontra 41 fall per 100 000 personår hos dem som fick andra antipsykotiska läkemedel, vilket motsvarar 0,7 % hos klorzapinanvändare kontra 0,5 % i den andra gruppen, under en genomsnittlig uppföljningstid på 12,3 år. En hög kumulativ klorzapinexponering var associerad med en justerad oddskvot på 3,35 (95 % KI: 2,22–5,05), och behandlingens längd ≥ 5 år med en justerad oddskvot på 2,94 (95 % KI: 2,07–4,17). Ett kumulativt dos-responsförhållande observerades även för lymfom, med en justerad oddskvot på 4,06 (95 % KI: 2,60–6,33) vid samma kumulativa doströskel. Det är inte känt i vilken utsträckning hematologisk övervakning av klorzapinbehandlade patienter kan bidra till dessa uppskattningar.

Bipacksedel

Avsnitt 4 Eventuella biverkningar

Frekvensen ”ingen känd frekvens”: blodcancer (hematologisk malignitet)

En liten ökad risk för att utveckla blodcancer har observerats hos patienter som tar klorzapin, särskilt vid längre behandling.

Symtom kan vara

- oförklarlig feber
- svullna körtlar
- ihållande infektioner under behandlingen
- viktnedgång
- extrem trötthet
- rodnad
- nattsvettningar
- benägenhet att få blåmärken eller blödningar.

DRESS (läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiskt syndrom)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

En varning ska läggas till enligt följande:

Svåra kutana biverkningar (SCARs)

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiskt syndrom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödlig, har rapporterats i samband med klorzapin (se avsnitt 4.8).

Patienter ska informeras om tecken och symtom på DRESS och övervakas noggrant.

Om tecken och symtom som tyder på en sådan reaktion uppträder ska klorzapin sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas (efter behov).

Behandlingen med klorzapin får inte återupptas hos en patient som har fått DRESS av klorzapin.

Bipacksedel

Avsnitt 2 – Vad du behöver veta innan du tar [läkemedelsnamn]

Varningar och försiktighet – Var särskilt försiktig med [läkemedelsnamn]:

Tala med läkare innan du tar [läkemedelsnamn]

om du någon gång har fått allvarliga hudutslag eller hudfjällning, blåsbildning eller munsår efter att ha tagit [läkemedelsnamn].

Detta läkemedel kan orsaka allvarliga hudreaktioner. Sluta använda klorzapin och uppsök vård omedelbart om du får något av symptomen på dessa allvarliga hudreaktioner.

Läkemedelsinteraktion mellan klorzapin och valproat: potentiella effekter på myokardit

Produktresumé

- Avsnitt 4.5

Samtidig behandling med klorzapin och valproinsyra kan öka risken för neutropeni **och klorzapininducerad myokardit**. Noggrann övervakning krävs om samtidig användning av klorzapin och valproinsyra är nödvändig.
[...]

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	November 2025 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	05/01/2026
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	26/02/2026