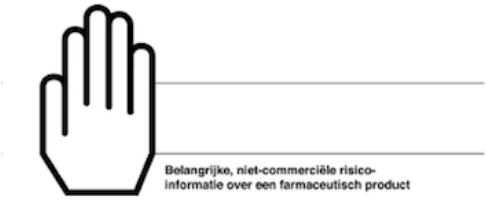
Datum 28 Augustus 2025



Belangrijke risico-informatie: Herziene aanbevelingen voor routinematige bloedbeeld controle in verband met het risico op agranulocytose bij het gebruik van clozapine

Geachte heer, mevrouw,

In overleg met het Europese medicijnagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) willen de betrokken handelsvergunninghouders u informeren over het volgende:

Samenvatting

Clozapine verhoogt het risico op neutropenie en agranulocytose. Om dit risico te minimaliseren wordt regelmatig het bloedbeeld gecontroleerd. Nieuw bewijs heeft geleid tot herziene aanbevelingen voor monitoring.

<u>Herziene ANC-drempelwaarden:</u>

- **De controle-eis voor de bepaling van het aantal leukocyten (WBC) is verwijderd, aangezien de bepaling van het absolute aantal neutrofielen (ANC) voldoende is.**
- **De ANC-drempelwaarden voor het starten en voortzetten van de behandeling zijn aangepast in lijn met de standaarddefinities van milde (ANC: 1000–1500/mm³), matige (ANC: 500–999/mm³) en ernstige neutropenie (ANC: <500/mm³).**
- **Het starten van clozapine wordt alleen aanbevolen bij patiënten in de algemene bevolking met een ANC ≥1500/mm³ (1,5x10⁹/L) en bij patiënten met bevestigde Benigne Etnische Neutropenie (BEN) met een ANC ≥1000/mm³ (1,0x10⁹/L).**

<u>Herziene frequenties voor ANC-controles:</u>

- **Controleer de ANC waardes van de patiënt als volgt:**
  - **Wekelijks gedurende de eerste 18 weken van de behandeling.**
  - **Daarna maandelijks gedurende de volgende 34 weken (d.w.z. tot het einde van het eerste behandeljaar).**
  - **Als er gedurende het eerste jaar van de behandeling geen neutropenie is voorgekomen, kan de ANC-controle worden teruggebracht tot eenmaal per 12 weken.**
  - **Als er gedurende de eerste twee jaar van de behandeling geen neutropenie is voorgekomen, moet ANC eenmaal per jaar worden bepaald.**
- **Herinner patiënten bij elk consult eraan om onmiddellijk contact op te nemen met hun behandeld arts als er tekenen of symptomen van infectie optreden. In geval van dergelijke symptomen moet onmiddellijk een ANC-bepaling worden uitgevoerd.**

- **Overweeg bij oudere patiënten of bij gelijktijdige behandeling met valproïnezuur aanvullende ANC-bepalingen, vooral tijdens de startperiode.**

<u>Acties afhankelijk van de ANC-waarden:</u>

- **Bepaal voor patiënten die tijdens behandeling een milde neutropenie (ANC: 1000-1500/mm^3) hebben ontwikkeld die daarna is gestabiliseerd en/of verdween, gedurende de rest van de behandeling maandelijks de ANC-waarde. Voor patiënten met bevestigde BEN is de drempelwaarde ANC: 500-1000/mm^3 (0,5-1,0 x 10^9/L).**
- **Staak de behandeling onmiddellijk bij patiënten met een ANC van <1000/mm^3 (1,0x10^9/L), zij mogen ook niet opnieuw worden behandeld met clozapine. Voor patiënten met bevestigde BEN is de drempelwaarde ANC <500/mm^3 (<0,5x10^9/L). Wanneer de behandeling volledig wordt stopgezet, controleer dan patiënten gedurende 4 weken wekelijks.**

<u>Aanbevelingen voor ANC-controle bij hervatting van clozapine na stopzetting van de behandeling om andere (niet-hematologische) redenen:</u>

- **Stabiele patiënten (≥ 2 jaar behandeling) zonder neutropenie kunnen hun vorige ANC-controle schema hervatten, ongeacht de duur van de onderbreking.**
- **Patiënten met eerdere milde neutropenie of een kortere behandelingsduur (>18 weken - 2 jaar) hebben intensievere controles (gedurende 6 weken wekelijks) nodig na onderbrekingen van ≥ 3 dagen maar minder dan 4 weken.**
- **Patiënten waarvan de behandeling ≥ 4 weken is onderbroken, moeten wekelijks gedurende 18 weken worden gecontroleerd en opnieuw worden getitreerd, ongeacht de eerdere behandelingsduur en eerdere milde neutropenie.**

Aanvullende informatie

Clozapine is een atypisch antipsychoticum wat geïndiceerd is bij therapieresistente schizofreniepatiënten en bij schizofreniepatiënten met ernstige, onbehandelbare neurologische bijwerkingen van andere antipsychotica. Het is ook geïndiceerd bij psychotische stoornissen die optreden tijdens het beloop van de ziekte van Parkinson, in gevallen waarin standaardbehandeling heeft gefaald.

Agranulocytose, een bekend risico dat gepaard gaat met het gebruik van clozapine, wordt tot een minimum beperkt door routinematige hematologische controle, zoals beschreven in de samenvatting van de productkenmerken (SmPC).

Naar aanleiding van een EU-brede beoordeling door het Europees Medicijnagentschap (EMA) van het risico op neutropenie en agranulocytose bij clozapine, zijn de aanbevelingen voor routinematige controle van het bloedbeeld herzien.

Nieuw bewijs uit de wetenschappelijke literatuur suggereert dat, hoewel clozapine-geïnduceerde neutropenie op elk moment tijdens de behandeling kan optreden, deze voornamelijk wordt waargenomen tijdens het eerste jaar, met een piek in de incidentie in de eerste 18 weken van de behandeling. Na dit tijdstip daalt de incidentie en wordt geleidelijk lager na twee jaar behandeling in patiënten zonder eerdere episode van neutropenie. Een grote meta-analyse door Myles et al. *(Acta Psychiatr Scand 2018: 138: 101–109)*[1]*,* die gegevens bevatte van 108 onderzoeken met meer dan 450.000 patiënten die aan clozapine waren blootgesteld, stelde vast dat de piekincidentie van ernstige neutropenie optrad tijdens de eerste maand van de behandeling, met 89% van het totale aantal gebeurtenissen geregistreerd na 24 maanden en slechts een kleine toename na 36 maanden en daarna. De incidentie van clozapine-geassocieerde neutropenie was 3,8% (95% BI: 2,7-5,2%) en ernstige neutropenie 0,9% (95% BI: 0,7-1,1%). Evenzo analyseerde een grote retrospectieve cohortstudie uitgevoerd in Australië/Nieuw-Zeeland *(Lancet Vol 11 januari 2024)*[2] gegevens van meer dan 26.630 met clozapine behandelde patiënten over een periode van 32 jaar (1990-2022). Deze studie toonde aan dat bij mensen zonder eerdere blootstelling aan clozapine (n=15.973) de cumulatieve incidentie van ernstige neutropenie die leidde tot

stopzetting van de behandeling 0,9% bedroeg na 18 weken en 1,4% na 2 jaar. De wekelijkse incidentie van ernstige neutropenie die leidde tot stopzetting, bereikte een piek na 9 weken (0,128%) en daalde tot een voortschrijdend gemiddelde wekelijkse incidentie van 0,001% na 2 jaar.

Deze bevindingen worden ook ondersteund door op registers gebaseerde analyses uit het Verenigd Koninkrijk en Ierland (*Atkin et al. Br J Psychiatry*)[3], waarbij meer dan 6.300 patiënten werden onderzocht in een nationale clozapine monitoringssysteem, die aantoonde dat de piekincidentie van agranulocytose zich in de eerste 6-18 weken van de behandeling voordoet. En ook werd in een register in Chili (*Mena et al. Int Clin Psychopharmacol 2019*)[4] gebaseerd op gegevens uit een nationaal farmacovigilantieregister van meer dan 5000 mensen die begonnen met clozapine, aangetoond dat 87,9% van de gevallen van ernstige neutropenie zich in de eerste 18 weken voordeed.

Daarnaast, wordt nu aanbevolen om controles uitsluitend te baseren op het absolute aantal neutrofielen (ANC), in lijn met het huidige bewijs dat ANC een specifiekere en klinisch relevantere marker is voor het beoordelen van het risico op neutropenie. Daarom is de vereiste voor de bepaling van het aantal witte bloedcellen (WBC) geschrapt.

Nieuwe ANC-drempelwaarden dienen worden voorgesteld voor patiënten in het algemeen, evenals voor patiënten met Benigne Etnische Neutropenie (BEN). In de algemene populatie dient het gebruik van clozapine beperkt te blijven tot patiënten met een initiële ANC ≥ 1500/mm³ (≥ $1{,}5 \times 10^9$/L) en voor patiënten met Benigne Etnische Neutropenie (BEN) alleen indien de ANC ≥ 1000 (≥ $1{,}0 \times 10^9$/L) bedraagt. Het verlagen van de ANC-drempelwaarden voor patiënten met BEN brengt de veiligheid van de patiënt niet in gevaar en helpt onnodige stopzetting van de behandeling te voorkomen.

Op basis van bovenstaande gegevens wordt de productinformatie voor alle clozapinebevattende geneesmiddelen bijgewerkt met de herziene ANC-drempelwaarden en de controlefrequentie voor het risico op clozapine-gerelateerde agranulocytose, en is de controle-eis voor de bepaling van het aantal leukocyten (WBC) verwijderd.

Melden van bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl.

Met vriendelijke groet,
Namens de Vergunninghouders,

Accord Healthcare B.V.	**Aristo Pharma GmBH (art 57)**	**Aurobindo Pharma B.V.**
Centrafarm B.V.	**Glenmark Pharmaceuticals B.V.**	**Leyden Delta B.V.**
Mylan B.V./Mylan Healthcare B.V./Viatris B.V.	**Sandoz B.V.**	**Synthon B.V./Genthon B.V.**
Teva Nederland B.V.		

NB: Deze DHPC is verstuurd aan de volgende beroepsverenigingen: KNMP, Clozapine Plus Werkgroep, Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVVP), Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN), Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH), Nederlands Huisarts Genootschap (NHG), en Landelijk Huisartsen Vereniging (LHV).

Overzicht DHPC's:

Voor een overzicht van alle DHPC's, ga naar:
Nieuws over veiligheid van medicijnen | College ter Beoordeling van Geneesmiddelen

Contactinformatie

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Leponex of clozapine, kunt u contact opnemen met de betrokken vergunninghouders (zie bijlage 1).

Lijst van literatuurreferenties

[1] Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Kisely S, Galletly C, Bird R, Siskind D. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. Acta Psychiatr Scand. 2018 Aug;138(2):101-109. doi: 10.1111/acps.12898. Epub 2018 May 21. PMID: 29786829.

[2] Northwood K, Myles N, Clark SR, Every-Palmer S, Myles H, Kisely S, Warren N, Siskind D. Evaluating the epidemiology of clozapine-associated neutropenia among people on clozapine across Australia and Aotearoa New Zealand: a retrospective cohort study. Lancet Psychiatry. 2024 Jan;11(1):27-35. doi: 10.1016/S2215-0366(23)00343-7. Epub 2023 Nov 28. PMID: 38040009.

[3] *Atkin K, Kendall F, Gould D, Freeman H, Liberman J, O'Sullivan D. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. Br J Psychiatry. 1996 Oct;169(4):483-8. doi: 10.1192/bjp.169.4.483. PMID: 8894200.*

[4] Mena CI, Nachar RA, Crossley NA, González-Valderrama AA. Clozapine-associated neutropenia in Latin America: incidence report of 5380 Chilean users. Int Clin Psychopharmacol. 2019 Sep;34(5):257-263. doi: 10.1097/YIC.0000000000000270. PMID: 31094900.

Bijlage 1:
Contactinformatie

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Leponex of Clozapine, kunt u contact opnemen met de betrokken vergunninghouders (zie onderstaande tabel).

Bedrijf	Product
Accord Healthcare B.V.	Clozapine Accord 25 mg, tabletten (RVG 116183) Clozapine Accord 50 mg, tabletten (RVG 116184) Clozapine Accord 100 mg, tabletten (RVG 116185) Clozapine Accord 200 mg, tabletten (RVG 116186)
Aristo Pharma Gmbh	Clozapine Aristo 25 mg, tabletten (RVG 127742) Clozapine Aristo 50 mg, tabletten (RVG 127743) Clozapine Aristo 100 mg, tabletten (RVG 127744) Clozapine Aristo 200 mg, tabletten (RVG 127745)
Aurobindo Pharma B.V.	Clozapine Auro 25 mg, tabletten (RVG 121850) Clozapine Auro 100 mg, tabletten (RVG 121851) Clozapine Auro 200 mg, tabletten (RVG 121852)
Centrafarm B.V.	Clozapine CF 25 mg, tabletten (RVG 106835) Clozapine CF 100 mg, tabletten (RVG 106836) Clozapine CF 200 mg, tabletten (RVG 106837)
Genthon B.V.	Clozapine 25 mg, tabletten (RVG 21823) Clozapine 50 mg, tabletten (RVG 21824) Clozapine 100 mg, tabletten (RVG 21825)
Glenmark Arzneimittel Gmbh	Clozapine Glenmark 25 mg tabletten (RVG 118044) Clozapine Glenmark 50 mg tabletten (RVG 118048) Clozapine Glenmark 100 mg tabletten (RVG 118049) Clozapine Glenmark 200 mg tabletten (RVG 118050)
Leyden Delta B.V.	Clozapine Leyden Delta 25 mg, tabletten (RVG 103903) Clozapine Leyden Delta 50 mg, tabletten (RVG 103905) Clozapine Leyden Delta 100 mg, tabletten (RVG 103904)
Leyden Delta B.V.	Zaponex 12,5 mg, orodispergeerbare tabletten (RVG 122060) Zaponex 25 mg, orodispergeerbare tabletten (RVG 122061) Zaponex 50 mg, orodispergeerbare tabletten (RVG 122062) Zaponex 100 mg, orodispergeerbare tabletten (RVG 122063) Zaponex 200 mg, orodispergeerbare tabletten (RVG 122064)
Mylan B.V.	Clozapine Mylan 25 mg, tabletten (RVG 23635=21823) Clozapine Mylan 100 mg, tabletten (RVG 23636=21825)
Mylan Healthcare B.V.	Leponex 25 mg tabletten (RVG 10460) Leponex 100 mg tabletten (RVG 10459)
Sandoz B.V.	Clozapine Sandoz 25, tabletten 25 mg (RVG 25049) Clozapine Sandoz 50, tabletten 50 mg (RVG 25050) Clozapine Sandoz 100, tabletten 100 mg (RVG 25051) Clozapine Sandoz 200 mg, tabletten (RVG 35271)
Synthon B.V.	Ayupine 12,5 mg orodispergeerbare tabletten (RVG 122055) Ayupine 25 mg orodispergeerbare tabletten (RVG 122056) Ayupine 50 mg orodispergeerbare tabletten (RVG 122057) Ayupine 100 mg orodispergeerbare tabletten (RVG 122058) Ayupine 200 mg orodispergeerbare tabletten (RVG 122059)
Teva Nederland B.V.	Clozapine 25 mg Teva, tabletten (RVG 23677=21823) Clozapine 100 mg Teva, tabletten (RVG 23678=21825)
Viatris Limited	Clozapine Viatris 25 mg, tabletten (RVG 117896) Clozapine Viatris 100 mg, tabletten (RVG 117897)