

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor clozapine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Appendicitis

Gezien de beschikbare gegevens met betrekking tot geneesmiddelenbewaking, ondersteund door een retrospectief cohortonderzoek, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen clozapine en appendicitis niet kan worden uitgesloten en op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het voorgestelde mechanisme is consistent met andere maagdarmsstelselcomplicaties van clozapine. Gezien de ernst en de consistentie van het bewijsmateriaal wordt een actualisering van rubriek 4.4 en 4.8 van de samenvatting van de productkenmerken en de overeenkomstige rubrieken van de bijsluiter noodzakelijk geacht. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van geneesmiddelen die clozapine bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Hematologische maligniteiten

Gezien het cumulatieve bewijs uit epidemiologisch onderzoek en een plausibel biologisch mechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen blootstelling aan clozapine en hematologische maligniteiten niet kan worden uitgesloten en op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Gezien de ernst en de consistentie van het bewijsmateriaal wordt een actualisering van rubriek 4.8 van de samenvatting van de productkenmerken en de overeenkomstige rubriek van de bijsluiter noodzakelijk geacht. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die clozapine bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

DRESS (geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen)

Gezien de beschikbare gegevens uit het cumulatieve bewijs over ernstige bijwerkingen van de huid (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR's) uit spontane meldingen en de literatuur en gezien het feit dat er al een causaal verband is vastgesteld tussen clozapine en DRESS, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen clozapine en DRESS op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC is van mening dat een waarschuwing in rubriek 4.4 noodzakelijk is om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten hiervan bewust te maken zodat vroegtijdige herkenning mogelijk is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die clozapine bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Geneesmiddelinteractie tussen clozapine en valproaat: mogelijke effecten op myocarditis

Gezien de beschikbare gepubliceerde gegevens uit de literatuur over het risico gepaard gaand met geneesmiddel-geneesmiddelinteractie met valproïnezuur (VPA), is het PRAC van mening dat een causaal verband op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Studies wijzen consequent op een hogere incidentie van bijwerkingen bij gecombineerd gebruik van valproïnezuur en clozapine en suggereren dat valproïnezuur (VPA) tijdens het starten met clozapine een risicofactor is voor door clozapine geïnduceerde ontsteking en ernstige bijwerkingen zoals myocarditis. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die clozapine bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC, stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor clozapine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel/de geneesmiddelen dat/die clozapine bevat(ten)

ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt aan de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, geschrapte tekst ~~doorgehaald~~)

Appendicitis

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik (...)

Anticholinerge effecten

<INN> heeft een anticholinerge werking, die bijwerkingen over het gehele lichaam kan veroorzaken. Zorgvuldige controle is geïndiceerd in de aanwezigheid van prostaatvergroting en nauwehoekglaucoom. Waarschijnlijk is het toe te schrijven aan de anticholinerge eigenschappen dat <INN> wordt geassocieerd met verschillende gradaties van vermindering van de darmperistaltiek, variërend van constipatie tot intestinale obstructie, fecale impactie, paralytische ileus, appendicitis, megacolon en ingewandeninfarct/-ischemie (zie rubriek 4.8). In zeldzame gevallen hadden deze gevallen een fatale afloop. Speciale aandacht is nodig bij patiënten die tegelijk geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze constipatie veroorzaken (met name die met anticholinerge eigenschappen zoals sommige antipsychotica, antidepressiva en anti-Parkinson middelen), patiënten met een voorgeschiedenis van colonaandoeningen of een voorgeschiedenis van chirurgie van de onderbuik, aangezien deze de situatie kunnen verergeren. Het is van belang dat constipatie wordt herkend en actief wordt behandeld.

Rubriek 4.8

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder systeem/orgaanklasse Maag-darmstelselaandoeningen met de frequentie 'niet bekend' (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt):

Frequentie niet bekend: appendicitis *, **, ***

* Bijwerkingen uit postmarketing ervaring via spontane meldingen en literatuurcasussen.

** Deze bijwerkingen waren soms fataal.

*** Waaronder appendicitis geperforeerd

Bijsluiter

Rubriek 2 Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Vertel het uw arts onmiddellijk voordat u de volgende <Product>-tablet inneemt

- Als u verschijnselen en klachten van blindedarmontsteking krijgt; dit omvat hevige, steeds erger wordende buikpijn, die begint bij de navel en uitstraalt naar de rechterzijde van de onderbuik. De pijn is erger wanneer u beweegt, hoest of druk uitoefent op het gebied. Andere verschijnselen kunnen zijn verstopping, opgezetten buik, onwel voelen, lichte koorts, overgeven, verlies van eetlust, of diarree. U moet dringend medisch onderzocht worden door uw arts.

Rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen'

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn en onmiddellijke medische hulp behoeven. Vertel het uw arts onmiddellijk voordat u de volgende <Product>-tablet inneemt als u een van het volgende ervaart: Frequentie 'niet bekend': **blindedarmontsteking (appendicitis)**

Hematologische maligniteiten

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.8 Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse: Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Frequentie 'niet bekend': **hematologische maligniteit**

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hematologische maligniteit

Epidemiologische studies hebben een cumulatief dosis- en tijdsafhankelijk verband aangetoond tussen clozapine en hematologische maligniteit. In een groot cohortonderzoek was het absolute risico op het ontwikkelen van een hematologische maligniteit 61 gevallen per 100.000 persoonsjaren bij met clozapine behandelde patiënten, versus 41 gevallen per 100.000 persoonsjaren bij patiënten die andere antipsychotica kregen, overeenkomend met 0,7% bij gebruikers van clozapine versus 0,5% in de andere groep, gedurende een gemiddelde follow-up van 12,3 jaar. Een hoge cumulatieve blootstelling aan clozapine hield verband met een aangepaste oddsratio (aOR) van 3,35 (95%-BI: 2,22–5,05) en een behandelingsduur van ≥ 5 jaar met een aOR van 2,94 (95%-BI: 2,07–(4,17)). Een cumulatieve dosis-responsrelatie werd ook waargenomen voor lymfoom, met een aOR van 4,06 (95%-BI: 2,60–6,33) bij dezelfde cumulatieve dosisdrempel. De mate waarin hematologische controle van met clozapine behandelde patiënten kan bijdragen aan deze schattingen is niet bekend.

Bijsluiter

Rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen'

Frequentie 'niet bekend': **bloedkanker (hematologische maligniteit)**

Er is een klein verhoogd risico op het ontwikkelen van bloedkanker waargenomen bij patiënten die clozapine gebruiken, vooral in gevallen van langere behandeling.

Verschuiven kunnen zijn

- **onverklaarbare koorts**
- **gezwollen klieren**
- **aanhoudende infecties tijdens de behandeling**
- **gewichtsverlies**
- **extreme vermoeidheid**
- **roodheid**
- **nachtzweeten**
- **gemakkelijk blauwe plekken krijgen of bloeden**

DRESS (geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing moet als volgt worden toegevoegd:

Ernstige bijwerkingen van de huid (severe cutaneous adverse reactions, SCAR's)

Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemisch symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kan zijn, is gemeld in verband met clozapine (zie rubriek 4.8).

Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht van de tekenen en symptomen van DRESS en nauwlettend te worden gecontroleerd.

Als er zich tekenen en symptomen voordoen die duiden op deze reactie, moet het gebruik van clozapine onmiddellijk worden stopgezet en dient (al naargelang het geval) een alternatieve behandeling te worden overwogen.

Als de patiënt tijdens het gebruik van clozapine DRESS heeft ontwikkeld, mag de behandeling met clozapine op geen enkel moment worden hervat.

Bijsluiter

Rubriek 2- Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel? - Wees extra voorzichtig met [Productnaam]:

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

Als u na het innemen van [productnaam] ooit ernstige huiduitslag of schilfering van de huid, blaarvorming en/of zweren in de mond heeft gekregen.

Dit geneesmiddel kan ernstige huidreacties veroorzaken. Stop met het gebruik van clozapine en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de klachten opmerkt die bij deze ernstige huidreacties horen.

Geneesmiddelinteractie (DDI) tussen clozapine en valproaat: mogelijke effecten op myocarditis

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.5

Gelijktijdige behandeling van clozapine en valproïnezuur kan het risico op neutropenie en door clozapine geïnduceerde myocarditis verhogen. Indien gelijktijdig gebruik van clozapine met valproïnezuur noodzakelijk is, is zorgvuldige controle vereist.

[...]

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	November 2025, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	5 januari 2026
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	26 februari 2026