

Klozapín: Upravené odporúčania pre rutinné monitorovanie krvného obrazu z hľadiska rizika agranulocytózy

Vážený zdravotnícky pracovník,

Držiteľia rozhodnutí o registrácii liekov obsahujúcich klozapín si Vás po dohode s Európskou liekovou agentúrou (EMA) a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) dovoľujú informovať o nasledujúcich skutočnostiach:

Súhrn

Klozapín zvyšuje riziko neutropénie a agranulocytózy. Na minimalizáciu tohto rizika sa vykonáva pravidelné monitorovanie krvného obrazu. Na základe nových dôkazov došlo k úprave odporúčaní na monitorovanie..

Upravené hraničné hodnoty ANC:

- Požiadavka na monitorovanie počtu bielych krviniek (WBC) bola zrušená, pretože stanovenie absolútneho počtu neutrofilov (ANC) je dostatočné
- Hraničné hodnoty ANC na začatie a pokračovanie liečby boli zmenené v súlade so štandardnými definíciami miernej (ANC: 1000 – 1500/mm³), stredne ťažkej (ANC: 500 – 999/mm³) a ťažkej neutropénie (ANC <500/mm³)
- Začatie liečby klozapínom sa odporúča len u pacientov s ANC ≥1500/mm³ (≥1,5 x 10⁹/l) a u pacientov s potvrdenou benígnou etnickou neutropéniou (BEN) s ANC ≥1000/mm³ (≥1,0 x 10⁹/l).

Upravené požiadavky na monitorovanie ANC:

- ANC pacienta sa musí monitorovať nasledovne:
 - raz týždenne počas prvých 18 týždňov liečby
 - potom každý mesiac počas nasledujúcich 34 týždňov (t. j. do ukončenia prvého roka liečby)
 - ak sa počas prvého roka liečby nevyskytla neutropénia monitorovanie ANC sa môže znížiť na raz za 12 týždňov
 - ak sa počas prvých dvoch rokov liečby nevyskytla neutropénia, ANC sa má monitorovať raz ročne
- Pri každej konzultácii majú byť pacienti upozornení, aby okamžite kontaktovali svojho ošetrojúceho lekára, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky infekcie. V prípade výskytu takýchto príznakov sa musí okamžite stanoviť ANC
- U starších pacientov alebo pri súbežnej liečbe kyselinou valproovou sa môže zvážiť ďalšie monitorovanie ANC, najmä na začiatku liečby.

Opatrenia, ktoré je potrebné vykonať v závislosti od hodnôt ANC:

- V prípade pacientov, u ktorých sa počas liečby vyskytne mierna neutropénia (1000 – 1500/mm³), ktorá sa následne stabilizuje a/alebo ustúpi, sa má počas liečby monitorovať ANC každý mesiac. U pacientov s potvrdenou BEN je prahová hodnota ANC: 500-1000/mm³ (0,5-1,0 x 10⁹/l)
- U Pacientov s ANC <1000/mm³ (<1,0 x 10⁹/l) sa má okamžite ukončiť liečba a liek sa pacientovi nemá znova podať. Pre pacientov s potvrdenou BEN je prahová hodnota ANC <500/mm³ (<0,5 x 10⁹/l). V prípade úplného ukončenia liečby majú byť pacienti monitorovaní týždenne počas 4 týždňov.

Odporúčania pre monitorovanie ANC po obnovení liečby klozapínom po prerušení liečby z iných ako hematologických dôvodov :

- Stabilizovaní pacienti (≥2 roky liečby) bez neutropénie môžu pokračovať vo svojom predchádzajúcom terapeutickom režime bez ohľadu na dĺžku prerušenia liečby
 - Pacienti, ktorí prekonalí neutropéniu, alebo s kratším trvaním liečby (>18 týždňov – 2 roky) potrebujú dôslednejšie monitorovanie po prerušení liečby ≥3 dni, ale menej ako 4 týždne
-

- **Pacienti, ktorí prerušili liečbu na ≥ 4 týždne, vyžadujú týždenné monitorovanie a opätovnú titráciu dávky bez ohľadu na dĺžku trvania predchádzajúcej liečby a predchádzajúcu miernu neutropéniu.**

Základné informácie o bezpečnostnom probléme

Klozapín je atypické antipsychotikum indikované pacientom so schizofréniou rezistentných na liečbu a u pacientov so schizofréniou, ktorí majú závažné, neliečiteľné neurologické nežiaduce reakcie na iné antipsychotiká. Je tiež indikovaný pri psychotických poruchách, ktoré sa vyskytujú v priebehu Parkinsonovej choroby, v prípadoch, keď štandardná liečba zlyhala.

Agranulocytóza, známe riziko spojené s používaním klozapínu, sa minimalizuje rutinným hematologickým monitorovaním, ako je uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku.

Po celoeurópskom preskúmaní rizika neutropénie a agranulocytózy asociovanými s liečbou klozapínom boli Európskou agentúrou pre lieky (EMA) upravené odporúčania pre rutinné monitorovanie krvného obrazu.

Nové dôkazy z vedeckej literatúry naznačujú, že hoci sa neutropénia vyvolaná klozapínom môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby, pozoruje sa prevažne počas prvého roka, pričom najvyššia miera incidencie bola zaznamenaná v prvých 18 týždňoch liečby. Po tomto časovom bode sa incidencia znižuje a po dvoch rokoch liečby sa u pacientov bez predchádzajúcej epizódy neutropénie postupne znižuje. Metanalýza (Myles a kol., 2018)¹ ktorá zahŕňala údaje zo 108 štúdií zahŕňajúcich viac ako 450 000 pacientov vystavených klozapínu, uviedla, že maximálny výskyt závažnej neutropénie bol zaznamenaný počas prvého mesiaca liečby, pričom 89 % z celkového počtu udalostí bolo zaznamenaných počas 24 mesiacoch a len malý nárast počas 36 mesiacoch a neskôr. Incidencia neutropénie spojenej s klozapínom bol 3,8 % (95 % CI: 2,7 – 5,2 %) a závažnej neutropénie 0,9 % (95 % CI: 0,7 – 1,1 %). Podobne veľká retrospektívna kohortová štúdia uskutočnená v Austrálii a na Novom Zélande (Northwood a kol., 2024)² analyzovala údaje od viac ako 26 630 pacientov liečených klozapínom za obdobie 32 rokov (1990–2022). Táto štúdia zistila že, kumulatívna incidencia závažnej neutropénie vedúcej k prerušeniu liečby bola 0,9 % počas 18 týždňoch a 1,4 % počas 2 rokov. Týždenná incidencia závažnej neutropénie vedúcej k prerušeniu liečby dosiahla vrchol v 9. týždni (0,128 %) a do 2 rokov klesla na priemernú týždennú incidenciu 0,001 %.

Tieto zistenia potvrdzujú aj analýzy založené na registroch zo Spojeného kráľovstva a Írska (Atkin a kol., 1996.)³ ktoré skúmali viac ako 6 300 pacientov v Narodnej službe monitorovania klozapínu, čo ukázalo, že vrchol výskytu agranulocytózy bol v prvých 6–18 týždňoch liečby, ako aj z registra v Čile (Mena a kol., 2019)⁴. Táto štúdia založená na údajoch z národného farmakovigilančného registra u viac ako 5000 ľudí v Čile, ktorí začali liečbu klozapínom ukázala, že 87,9 % závažných prípadov neutropénie sa vyskytlo počas prvých 18 týždňov.

Okrem toho sa v súčasnosti odporúča, aby monitorovanie vychádzalo výlučne z absolútneho počtu neutrofilov (ANC), čo je v súlade so súčasnými dôkazmi, že ANC je špecifickejším a klinicky relevantným markerom na hodnotenie rizika neutropénie. Preto bola požiadavka na monitorovanie počtu bielych krviniek (WBC) zrušená.

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.

Nové prahové hodnoty ANC majú byť vyhodnotené u pacientov všeobecne, vrátane pacientov s benígnou etnickou neutropéniou (BEN). Terapia klozapínom sa má v bežnej populácii obmedziť na pacientov s počiatočnou ANC $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$) a v prípade pacientov s benígnou etnickou neutropéniou (BEN) na pacientov s ANC ≥ 1000 ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$). Zníženie hraničných hodnôt ANC u pacientov s BEN neohrozuje bezpečnosť týchto pacientov a pomáha predchádzať zbytočnému ukončeniu liečby.

Preto sa informácie o lieku pre všetky lieky obsahujúce klozapín aktualizujú tak, aby uvádzali upravené hraničné hodnoty ANC a frekvenciu monitorovania rizika agranulocytózy súvisiacej s terapiou klozapínomom.

Povinnosť nahlásovania podozrení na nežiaduce účinky

Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky súvisiace s používaním lieku s obsahom klozapínu na ŠÚKL:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia vigilancie
Kvetná 11
825 08 Bratislava
tel: + 421 2 507 01 206
e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov.

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

Hlásením podozrení na nežiaduce účinky prispievate k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Kontaktné údaje držiteľov rozhodnutia o registrácii

Podozrenie na nežiaduce účinky môžete nahlásiť aj držiteľovi rozhodnutia o registrácii lieku s obsahom klozapínu. Ak budete mať ďalšie otázky, alebo potrebovať doplňujúce informácie obráťte sa na:

Názov lieku	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Kontakt
Leponex 100 mg Leponex 25 mg	Viatrix Healthcare Limited, Írsko	Viatrix Slovakia s.r.o. Bottova 7939/2A, 811 09 Bratislava e-mail: pv.slovakia@viatrix.com tel.: +421 917 337 974
Clozapine Accord 100 mg tablety, Clozapine Accord 25 mg tablety	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o., Poľsko	ProFound Bratislava, s. r. o. Pestovateľská 2 Air Office A 821 04 Bratislava e-mail: accord.pv@tepsivo.com tel.: +421 948 205 083