

8. rujna 2025.

Pismo zdravstvenim radnicima o revidiranim preporukama za redovito praćenje krvne slike povezano s rizikom od agranulocitoze kod primjene lijekova koji sadrže klopazin

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA), nositelji odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže klopazin, tvrtke Viatrijs Hrvatska d.o.o., Accord Healthcare Polska Sp. z o.o., Alpha-Medical d.o.o. i Makpharm d.o.o., žele Vas informirati o sljedećem:

Sažetak

Klopazin povećava rizik od neutropenije i agranulocitoze. Redovito praćenje krvne slike provodi se kako bi se taj rizik minimizirao. Novi dokazi doveli su do revidiranih preporuka za praćenje.

Revidirane granice apsolutnog broja neutrofila (engl. *Absolute Neutrophil Count*, ANC):

- Zahtjev za praćenje broja bijelih krvnih stanica (leukocita) ukinut je jer je ANC dovoljan.
- Pragovi ANC-a za početak i nastavak liječenja izmijenjeni su u skladu sa standardnim definicijama blage (ANC: 1000–1500/mm³), umjerene (ANC: 500–999/mm³) i teške neutropenije (ANC < 500/mm³).
- Početak liječenja klopazinom preporučuje se samo u bolesnika s ANC-om ≥1500/mm³ (≥1,5x10⁹/L) i u bolesnika s potvrđenom benignom etničkom neutropenijom (engl. *Benign Ethnic Neutropenia*, BEN) s ANC-om ≥1000/mm³ (≥1,0x10⁹/L).

Revidirani zahtjevi za praćenje ANC-a:

- Bolesnikov ANC mora se pratiti na sljedeći način:
 - o tjedno tijekom prvih 18 tjedana liječenja
 - o zatim, mjesečno tijekom sljedeća 34 tjedna (tj. do završetka prve godine liječenja)
 - o ako nije bilo neutropenije u anamnezi tijekom prve godine liječenja, praćenje ANC-a može se smanjiti na jednom svakih 12 tjedana
 - o ako nije bilo neutropenije u anamnezi tijekom prve dvije godine liječenja, ANC treba provjeravati jednom godišnje
- Bolesnike treba podsjetiti na svakom pregledu da se odmah obrate svom liječniku ako primijete znakove ili simptome infekcije. U slučaju takvih simptoma, treba odmah provjeriti ANC
- Dodatno praćenje ANC-a može se razmotriti u starijih bolesnika ili kod istodobne primjene lijekova koji sadrže valproate, posebno tijekom početnog razdoblja.

Postupci koje treba poduzeti ovisno o vrijednostima ANC-a:

- u bolesnika koji tijekom liječenja dožive blagu neutropeniju (ANC: 1000-1500/mm³) koja se potom stabilizira i/ili povuče, ANC treba pratiti mjesečno tijekom cijelog liječenja. U bolesnika s potvrđenom neutropenijom tipa BEN, prag za praćenje ANC-a je 500-1000/mm³ (0,5-1,0 x10⁹/L)
- bolesnici s ANC-om <1000/mm³ (<1,0x10⁹/L) moraju odmah prekinuti liječenje i ne smije se ponovno primjenjivati klopazin. U bolesnika s potvrđenom neutropenijom tipa BEN, prag za praćenje ANC-a je <500/mm³ (<0,5x10⁹/L). Bolesnike treba pratiti tjedno, tijekom četiri tjedna, u slučaju da se u potpunosti prekida primjena klopazina.

Preporuke za praćenje ANC-a kod ponovne primjene klopazina nakon prekida liječenja iz ne-hematoloških razloga:

- **Stabilni bolesnici (≥ 2 godine liječenja) bez neutropenije mogu nastaviti s prethodnim doziranjem, bez obzira na trajanje prekida.**
- **Bolesnici s prethodnom neutropenijom ili kraćim trajanjem liječenja (>18 tjedana - 2 godine) trebaju pažljivije praćenje nakon prekida ≥ 3 dana, ali manje od četiri tjedna.**
- **Bolesnici koji su prekinuli liječenje na ≥ 4 tjedna trebaju tjedno praćenje i ponovnu titraciju, bez obzira na prethodno trajanje liječenja i prethodnu blagu neutropeniju.**

Dodatne informacije

Klozapin je atipični antipsihotik indiciran u bolesnika sa shizofrenijom otpornom na liječenje i u bolesnika sa shizofrenijom koji imaju teške, neizlječive neurološke nuspojave uz druge antipsihotike. Također, indiciran je kod psihotičnih poremećaja koji se javljaju tijekom Parkinsonove bolesti, u slučajevima kada standardno liječenje nije uspjelo.

Agranulocitoza, dobro poznati rizik povezan s primjenom klozapina, minimizira se redovitim hematološkim praćenjem, kako je navedeno u sažetku opisa svojstava lijeka (SmPC) za lijekove koji sadrže klozapin.

Slijedom ocjene rizika od neutropenije i agranulocitoze za klozapin na razini Europske unije (EU) koju je provela Europska agencija za lijekove (EMA), revidirane su preporuke za redovito praćenje krvne slike.

Novi dokazi iz znanstvene literature upućuju na to da iako se neutropenija izazvana klozapinom može pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja, pretežno se opaža tijekom prve godine liječenja, s vrhuncem incidencije u prvih 18 tjedana liječenja. Nakon toga, incidencija se smanjuje, a nakon dvije godine liječenja progresivno se smanjuje u bolesnika bez prethodne epizode neutropenije. Velika meta-analiza koju su proveli Myles i sur. (*Acta Psychiatr Scand* 2018; 138: 101–109)¹, koja je uključivala podatke iz 108 ispitivanja koja su obuhvatila više od 450 000 bolesnika izloženih klozapinu, pokazala je da se vrhunac incidencije teške neutropenije dogodio tijekom prvog mjeseca liječenja, s 89% od ukupnog broja događaja zabilježenog tijekom 24 mjeseca, uz manji porast tijekom 36 mjeseci i kasnije. Incidencija neutropenije povezane s klozapinom bila je 3,8% (95% CI: 2,7-5,2%), a teške neutropenije 0,9% (95% CI: 0,7-1,1%). Slično tome, veliko retrospektivno kohortno ispitivanje provedeno u Australiji/Novom Zelandu (*Lancet Vol 11*, siječanj 2024.)² analiziralo je podatke od više od 26 630 bolesnika liječenih klozapinom u razdoblju od 32 godine (1990.-2022.). Ovo je ispitivanje pokazalo da je u osoba bez prethodne izloženosti klozapinu ($n=15\,973$) kumulativna incidencija ozbiljne neutropenije koja je dovela do prestanka liječenja bila 0,9% nakon 18 tjedana i 1,4% nakon dvije godine liječenja. Tjedna stopa incidencije ozbiljne neutropenije koja je dovela do prestanka liječenja dosegla je vrhunac nakon devet tjedana (0,128%) i pala je na prosječnu tjednu incidenciju od 0,001% nakon dvije godine.

Navedene rezultate potvrđuju i analize temeljene na registrima iz Ujedinjenog Kraljevstva i Irske (*Atkin i sur. Br J Psychiatry*)³ koje su uključivale više od 6 300 pacijenata u sklopu nacionalnog programa za praćenje klozapina, pokazujući da je vrhunac incidencije agranulocitoze bio u prvih 6-18 tjedana liječenja. Također, ispitivanje temeljeno na podacima iz nacionalnog farmakovigilancijskog registra (*Mena i sur. Int Clin Psychopharmacol* 2019)⁴ koje je uključivao više od 5000 ljudi u Čileu koji su počeli primjenjivati klozapin pokazalo je da se 87,9% slučajeva teške neutropenije dogodilo u prvih 18 tjedana liječenja.

Nadalje, preporučuje se da praćenje bude temeljeno isključivo na apsolutnom broju neutrofila (ANC), što je u skladu s trenutnim dokazima da je ANC specifičniji i klinički relevantniji marker za procjenu rizika od neutropenije. Stoga, ukinut je zahtjev za praćenjem broja bijelih krvnih stanica (leukocita).

Nove pragove ANC-a potrebno je razmotriti za bolesnike općenito, kao i za bolesnike s benignom etničkom neutropenijom (BEN). Primjena klozapina trebala bi biti ograničena u općoj populaciji na bolesnike s početnim ANC-om $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$), a u bolesnika s benignom etničkom neutropenijom (BEN) na one s ANC-om ≥ 1000 ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$). Snižavanje pragova za praćenje ANC-a za

bolesnike s BEN-om ne ugrožava sigurnost bolesnika i pomaže u sprječavanju nepotrebnog prekida liječenja.

Slijedom navedenog, ažurirat će se informacije o lijeku za sve lijekove koji sadrže klopabin kako bi odražavale revidirane pragove ANC-a i učestalost praćenja rizika od agranulocitoze povezane s klopabinom.

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.

Poziv na prijavljivanje nuspojava

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

Kontakt podaci nositelja odobrenja

Nositelj odobrenja/predstavnik nositelja odobrenja u RH	Naziv lijeka	E-mail	Telefon/fax
Viatrijs Hrvatska d.o.o. 	Leponex 25 mg tablete Leponex 100 mg tablete Leponex 200 mg tablete Leponex 12,5 mg raspadljive tablete za usta Leponex 25 mg raspadljive tablete za usta Leponex 100 mg raspadljive tablete za usta Leponex 200 mg raspadljive tablete za usta	pv.croatia@viatris.com	01 2350 599
Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  / PharmaS d.o.o.	Klozapin Accord 25 mg tablete Klozapin Accord 100 mg tablete	pharmacovigilance@pharmas.hr	01 5509 375
Alpha-Medical d.o.o. 	Klozapin Alpha-Medical 25 mg tablete Klozapin Alpha-Medical 100 mg tablete	drugsafety@c-nova.com	01 2334 225
Makpharm d.o.o. 	Zaniq 12,5 mg raspadljive tablete za usta Zaniq 25 mg raspadljive tablete za usta Zaniq 100 mg raspadljive tablete za usta	farmakovigilancija@makpharm.hr	01 4840 342

S poštovanjem,



Ivo Markulin, dr. med.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju nositelja odobrenja Viatrijs Hrvatska d.o.o.

Maša Mihalić

Maša Mihalić, mag. pharm., univ. mag. pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju nositelja odobrenja Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.



Tamara Foro, dr. med.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o.



Zrinka Sulić Milišić, dr. med.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju nositelja odobrenja Makpharm d.o.o.