ПИСМО ЗА ЗДРАВСТВЕНИ РАБОТНИЦИ

Август 2025

Clozapine: ревидирани препораки за рутинско следење на крвната слика за ризик од агранулоцитоза

Почитувани здравствени работници,

СЕПТИМА ДООЕЛ - Скопје, како носител на одобрение за ставање во промет на лекот Clozapine (clozapine) во соработка со Европската агенција за лекови (ЕМА) и Агенцијата за лекови и медицински средства на Р. Северна Македонија (МАЛМЕД), би сакале да Ве информираат за следново:

<u>Резиме</u>

Клозапин го зголемува ризикот од неутропенија и агранулоцитоза. За минимизирање на овој ризик, се спроведува редовно следење на крвната слика. Новите докази довеле до ревидирани препораки за следење.

<u>Ревидирани прагови за ANC:</u>

- Повеќе не е потребно задолжително следење на бројот на бели крвни клетки (WBC), бидејќи апсолутниот број на неутрофили (ANC) е доволен.
- ANC праговите за почеток и продолжување на третман се изменети во согласност со стандардните дефиниции за блага (ANC 1000–1500/mm^3), умерена (500–999/mm^3) и тешка неутропенија (<500/mm^3).
- Иницијација со клозапин се препорачува само кај пациенти од општата популација со ANC ≥1500/mm^3 (1.5×10^9/L) и кај пациенти со потврдена бенигна етничка неутропенија (BEN) со ANC ≥1000/mm^3 (1.0×10^9/L).

<u>Ревидирани барања за следење на ANC:</u>

- ANC кај пациентите треба да се следи на следниов начин:
  - неделно за време на првите 18 недели од третманот
  - потоа месечно во следните 34 недели (т.е., до завршување на првата година од третманот)
  - доколку нема историја на неутропенија во првата година од третманот, следењето може да се намали на еднаш на 12 недели
  - ако нема историја на неутропенија во првите две години од третманот, следењето на ANC треба да се врши еднаш годишно

- При секоја консултација пациентите треба да се потсетуваат да го контактираат својот лекар веднаш при појава на знаци или симптоми на инфекција. Во случај на појава на такви симптоми, веднаш мора да се направи ANC.
- Дополнително следење може да се земе во предвид кај постари пациенти или кај пациенти кои истовремено се на третман со валпроична киселина, особено при започнување на третманот.

Дејства што треба да се превземат во зависност од вредностите на ANC:

- ANC кај пациенти со блага неутропенија (1000–1500/mm³) за време на третманот, која потоа се стабилизира/или се повлекува, треба да се следат месечно за време на третманот. Кај пациенти со потврдена BEN прагот на ANC е 500–1000/mm³ ($0.5–1.0\times10^9$/L).
- Пациенти со ANC <1000/mm³ (1.0×10^9/L) мора веднаш да го прекинат третманот и да не се изложуваат повторно. За пациенти со потврдена BEN прагот на ANC е <500/mm³ ($<0.5\times10^9$/L). Пациентите треба да се следат неделно во тек на 4 недели во случај на целосно прекинување на третманот.

Препораки за следење на ANC при продолжување на клозапин после прекин на третман поради не-хематолошки причини:

- Стабилни пациенти (≥2 години) без неутропенија можат да продолжат со претходниот распоред, без оглед на времетраењето на прекинот.
- Пациентите со историја на неутропенија или пократко траење на третманот (>18 недели до 2 години) имаат потреба од засилено следење по прекининување ≥3 дена, но помалку од 4 недели
- Пациентите кои го прекинале третманот ≥4 недели, имаат потреба од неделно следење и повторна титрација, без оглед на претходното времетраење на третманот и претходната блага неутропенија.

Дополнителни информации

Клозапин е атипичен антипсихотик индициран кај пациенти со шизофренија резистентна на третман и кај пациенти со шизофренија кои имаат тешки, неилечиви невролошки несакани реакции на други антипсихотични лекови. Исто така е индициран кај психотични нарушувања што се јавуваат за време на Паркинсонова болест, во случаи кога стандардниот третман не дал резултати.

Агранулоцитозата, добро познат ризик поврзан со употребата на клозапин, се минимизира преку рутинско хематолошко следење, како што е наведено во Збирниот извештај за особините на лекот (SmPC).

По преглед на ризикот од неутропенија и агранулоцитоза со клозапин од страна на Европската агенција за лекови (ЕМА) на ниво на ЕУ, препораките за рутинско следење на крвната слика се ревидирани.

Новите докази од научната литература сугерираат дека, иако неутропенијата предизвикана од клозапин може да се појави во било кое време за време на третманот, таа претежно се забележува во текот на првата година, при што инциденцата достигнува врв во првите 18 недели од третманот. По овој временски момент, инциденцата се намалува, станувајќи прогресивно помала по две години третман кај пациенти без претходна епизода на неутропенија. Голема мета-анализа на Myles и соработници (Acta Psychiatr Scand 2018: 138: 101–109)[1] која вклучувала податоци од 108 студии со над 450,000 пациенти изложени на клозапин, објавила дека врвот на инциденцата на тешка неутропенија се случил во првиот месец од третманот, при што 89% од вкупните настани биле забележани до 24 месеци и само мало зголемување на 36 месеци и подоцна. Инциденцата на неутропенија поврзана со клозапин била 3.8% (95% CI: 2.7–5.2%), а на тешка неутропенија 0.9% (95% CI: 0.7–1.1%).

Слично на тоа, голема ретроспективна кохортна студија спроведена во Австралија и Нов Зеланд (Lancet, Том 11, Јануари 2024)[2] анализирала податоци од над 26,630 пациенти третирани со клозапин во период од 32 години (1990–2022). Оваа студија покажала дека, кај луѓе без претходна изложеност на клозапин (n=15,973), кумулативната инциденца на сериозна неутропенија што довела до прекин на третманот изнесувала 0.9% по 18 недели и 1.4% по 2 години од третманот. Неделната стапка на инциденца за сериозна неутропенија што довела до прекин била највисока во 9-та недела (0.128%) и паднала на подвижна просечна неделна инциденца од 0.001% неделно до 2 години.

Овие наоди се поткрепени и преку анализи на регистри од Велика Британија и Ирска (Atkin et al., Br J Psychiatry)[3], кои испитале над 6,300 пациенти во националната служба за следење на клозапин, покажувајќи дека пикот на инциденца на агранулоцитоза се јавил во првите 6–18 недели од третманот, како и од регистарот во Чиле (Mena et al., Int Clin Psychopharmacol 2019)[4], кој, врз основа на националниот регистар за фармаковигиланца со над 5000 луѓе во Чиле кои почнале да земаат клозапин, покажал дека 87,9% од случаите на тешка неутропенија се случиле во првите 18 недели.

---

[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.

Понатаму, се препорачува следењето да се базира исклучиво на апсолутниот број на неутрофили (ANC), во согласност со тековните докази дека ANC е поспецифичен и клинички релевантен маркер за проценка на ризикот од неутропенија. Затоа, барањето за следење на бројот на бели крвни клетки (WBC) е отстрането.

Треба да се земат во предвид новите прагови на ANC кај сите пациенти, вклучително и кај оние со BEN. Кај општата популација, употребата на клозапин треба да се ограничи на пациенти со почетен ANC $\geq 1500/mm^3$ ($\geq 1.5\times10^9/L$), а кај пациенти со бенигна етничка неутропенија (BEN) само ако ANC $\geq 1000/mm^3$ ($\geq 1.0\times10^9/L$). Намалувањето на прагот на ANC кај пациенти со бенигна етничка неутропенија (BEN) не го загрозува здравјето на пациентите и помага да се спречи непотребно прекинување на третманот.

Затоа, информациите за лекот кај сите лекови што содржат клозапин ќе бидат ажурирани за да ги одразат ревидираните прагови на ANC и фреквенцијата на следење во однос на ризикот од агранулоцитоза поврзана со клозапин.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на корист наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници треба да го пријават секој сомнеж за несакано дејство преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54, кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата https://malmed.gov.mk/

Дополнително, секој сомнеж за несакано дејство од овој лек може да го пријавите и до носителот на одобрение за ставање на лекот во промет:

СЕПТИМА ДООЕЛ - Скопје
бул. 3-та Македонска бригада бр. 92, 1000 Скопје,
Р. Северна Македонија
Контакт: Ева Катниќ
Одговорно лице за фармаковигиланца
Тел: +389 70 292 534
e-mail: e.katnic@septima.com.mk

Со почит,
Ева Катниќ
Одговорно лице за фармаковигиланца