

VAŽNE INFORMACIJE O LEKU

08. septembar 2025. godine

PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

Klozapin: revidirane preporuke za rutinsko praćenje krvne slike zbog rizika od agranulocitoze

Poštovani,

Nosioci dozvola za lekove koji sadrže klozapin: Viatris Healthcare d.o.o, Predstavništvo Sandoz Pharmaceuticals d.d. Beograd, Galenika a.d. Beograd i Farmalogist d.o.o, u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), žele da vas obaveste o sledećem:

Sažetak

Klozapin povećava rizik od neutropenije i agranulocitoze. Kako bi se taj rizik smanjio sprovodi se redovno praćenje krvne slike. Novi dokazi doveli su do revidiranja preporuka za praćenje krvne slike.

Revidirane granične vrednosti za apsolutni broj neutrofila (engl. *Absolute Neutrophil Count*, ANC):

- Ukida se praćenje broja belih krvnih ćelija (leukocita) jer je dovoljno praćenje ANC
- Granične vrednosti ANC za početak i nastavak lečenja su izmenjene u skladu sa standardnim definicijama blage (ANC: 1000–1500/mm³), umerene (ANC: 500–999/mm³) i teške neutropenije (ANC <500/mm³)
- Početak lečenja klozapinom preporučuje se samo kod pacijenata sa ANC ≥1500/mm³ (≥1,5x10⁹/L) i kod pacijenata sa potvrđenom benignom etničkom neutropenijom (engl. *Benign Ethnic Neutropenia*, BEN) kod kojih je ANC ≥1000/mm³ (≥1,0x10⁹/L).

Revidirani zahtevi za praćenje ANC:

- ANC kod pacijenta mora se pratiti na sledeći način:
 - nedeljno tokom prvih 18 nedelja lečenja
 - zatim mesečno tokom naredne 34 nedelje (tj. do završetka prve godine lečenja)
 - ako nije bilo neutropenije tokom prve godine lečenja, praćenje ANC može se smanjiti na jednom svakih 12 nedelja
 - ako nije bilo neutropenije tokom prve dve godine lečenja, ANC treba proveravati jednom godišnje
- Na svakoj kontroli potrebno je podsetiti pacijente da se odmah obrate svom lekaru ako se pojave znaci ili simptomi infekcije. U slučaju pojave takvih simptoma, ANC se mora odmah proveriti
- Može se razmotriti dodatno praćenje ANC kod starijih pacijenata ili kod istovremene primene lekove koji sadrže valproate, posebno tokom početnog perioda.

Postupci koje treba preduzeti u zavisnosti od vrednosti ANC:

- Kod pacijenata kod kojih se tokom lečenja javi blaga neutropenija ($1000\text{--}1500/\text{mm}^3$), koja se potom stabilizuje i/ili povuče, ANC je potrebno pratiti jednom mesečno tokom celog lečenja. Za pacijente sa potvrđenom BEN, granična vrednost ANC je $500\text{--}1000/\text{mm}^3$ ($0,5\text{--}1,0 \times 10^9/\text{L}$)
- Pacijenti sa $\text{ANC} < 1000/\text{mm}^3$ ($< 1,0 \times 10^9/\text{L}$) moraju odmah prekinuti lečenje i klopabin se ne sme ponovo primenjivati. Za pacijente sa potvrđenom BEN, granična vrednost ANC je $< 500/\text{mm}^3$ ($< 0,5 \times 10^9/\text{L}$). Pacijente je potrebno pratiti jednom nedeljno, tokom 4 nedelje, u slučaju da se u potpunosti prekida primena klopabina.

Preporuke za praćenje ANC pri ponovnom započinjanju lečenja klopabinom nakon što je prekinuto lečenje iz nehematoloških razloga:

- Stabilni pacijenti (≥ 2 godine lečenja) bez neutropenije mogu nastaviti sa prethodnim doziranjem, bez obzira koliko je trajao prekid lečenja
- Pacijenti sa prethodnom neutropenijom ili kraćim trajanjem lečenja (> 18 nedelja–2 godine) zahtevaju pažljivije praćenje nakon prekida ≥ 3 dana, ali kraćeg od 4 nedelje
- Pacijenti koji su prekinuli lečenje na ≥ 4 nedelje zahtevaju praćenje jednom nedeljno i ponovnu titraciju doze, bez obzira na prethodno trajanje lečenja i prethodnu blagu neutropeniju.

Dodatne informacije

Klopabin je atipični antipsihotik koji je indikovano kod pacijenata sa shizofrenijom rezistentnom na lečenje i kod pacijenata sa shizofrenijom koji imaju teške, neizlečive neurološke neželjene reakcije na druge antipsihotike. Takođe je indikovano kod psihotičnih poremećaja koji se javljaju tokom Parkinsonove bolesti, u slučajevima kada standardna terapija nije dala rezultate.

Agranulocitoza, dobro poznati rizik povezan sa primenom klopabina, minimizira se rutinskim hematološkim praćenjem, kao što je navedeno u Sažetku karakteristika leka (SmPC) za lekove koji sadrže klopabin.

Nakon razmatranja rizika od neutropenije i agranulocitoze pri primeni klopabina, koje je sprovedla Evropska agencija za lekove na nivou EU, revidirane su preporuke za rutinsko praćenje krvne slike.

Novi dokazi iz naučne literature ukazuju na to da, iako se neutropenija izazvana klopabinom može javiti u bilo kojem trenutku tokom lečenja, pretežno se primećuje tokom prve godine lečenja, sa najvećom učestalošću u prvih 18 nedelja lečenja. Nakon tog perioda, učestalost se smanjuje, a nakon dve godine lečenja progresivno se smanjuje kod pacijenata bez prethodne epizode neutropenije. Velika meta-analiza koju su sprovedli Myles i saradnici (*Acta Psychiatr Scand* 2018; 138: 101–109)¹, koja je uključivala podatke iz 108 studija koje su obuhvatile više od 450 000 pacijenata izloženih klopabinu, pokazala je da se najveća učestalost teške neutropenije javila tokom prvog meseca lečenja, sa 89% svih slučajeva zabeleženih u toku 24 meseca, uz manji porast tokom 36 meseci i kasnije. Učestalost neutropenije povezane sa klopabinom bila je 3,8% (95% CI: 2,7–5,2%), a teške neutropenije 0,9% (95% CI: 0,7–1,1%). Slično tome, velika retrospektivna kohortna studija sprovedena u Australiji i Novom Zelandu (*Lancet*, Vol 11, January 2024)² analizirala je podatke od više od 26 630 pacijenata lečenih klopabinom u periodu od 32 godine (1990–2022). Ova studija je pokazala da je kod osoba bez prethodne izloženosti klopabinu ($n=15\,973$), kumulativna učestalost ozbiljne neutropenije koja je dovela do prekida lečenja bila 0,9% nakon 18 nedelja i 1,4% nakon dve godine lečenja. Nedeljna stopa učestalosti ozbiljne neutropenije koja je dovela do prekida

lečenja bila je najviša nakon 9 nedelja (0,128%), a zatim je opala na prosečnu nedeljnu učestalost od 0,001% nakon 2 godine.

Navedene rezultate potvrđuju i analize zasnovane na registrima iz Ujedinjenog Kraljevstva i Irske (*Atkin et al. Br J Psychiatry*)³, koje su uključivale više od 6 300 pacijenata u sklopu nacionalnog programa za praćenje klopazina, pokazujući da je najveća učestalost agranulocitoze bila u prvih 6–18 nedelja lečenja. Takođe, studija zasnovana na podacima iz nacionalnog registra farmakovigilance (*Mena et al. Int Clin Psychopharmacol*, 2019)⁴ koja je uključivala više od 5 000 ljudi u Čileu koji su počeli lečenje klopazinom, pokazala je da se 87,9% slučajeva teške neutropenije javilo u prvih 18 nedelja lečenja.

Pored toga, sada se preporučuje da se praćenje zasniva isključivo na apsolutnom broju neutrofila (ANC), što je u skladu sa aktuelnim dokazima da je ANC specifičniji i klinički relevantniji marker za procenu rizika od neutropenije. Zbog toga, ukinut je zahtev za praćenjem broja belih krvnih ćelija (leukocita).

Nove granične vrednosti za ANC treba razmotriti za pacijente generalno, kao i za pacijente sa benignom etničkom neutropenijom (BEN). Primena klopazina treba da bude ograničena u opštoj populaciji na pacijente sa početnim ANC $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$), a kod pacijenata sa BEN na one sa ANC $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$). Snižavanje graničnih vrednosti ANC za pacijente sa BEN ne ugrožava bezbednost pacijenata i pomaže u sprečavanju nepotrebnog prekida lečenja.

U skladu sa navedenim, ažuriraće se informacije o leku za sve lekove koji sadrže klopazin kako bi prikazale revidirane granične vrednosti ANC i učestalost praćenja rizika od agranulocitoze povezane sa klopazinom.

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 neželjenih reakcija

Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

- popunjavanjem *online* obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija koji je dostupan na internet stranici ALIMS-a (www.alims.gov.rs)
- popunjavanjem obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove koji možete preuzeti sa internet strana ALIMS-a (www.alims.gov.rs) i slanjem na jedan od sledećih načina: poštom (Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd), telefaksom (011 39 51 130) ili elektronskom poštom (nezeljene.reakcije@alims.gov.rs).

Dodatno, sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite i nosiocima dozvole za lekove koji sadrže klozapin u Republici Srbiji, koristeći kontakt podatke navedene u tabeli koja sledi:

Kontakt podaci nosioca dozvola u Republici Srbiji:

Nosilac dozvole u R. Srbiji	Naziv leka	Aktivna supstanca	e-mail	Telefon
Viatrix Healthcare d.o.o.	Leponex [®] , 25 mg, tablete Leponex [®] , 100 mg, tablete	klozapin	pv.serbia@viatrix.com	011 441 2266
Predstavništvo Sandoz Pharmaceutica ls d.d. Beograd	Clozapin Sandoz [®] , 25 mg, tablete Clozapin Sandoz [®] , 100 mg, tablete	klozapin	adverse.event.serbia@sandoz.com	011 3447154
Galenika a.d. Beograd	Neozapin, 25 mg, oralna disperzibilna tableta Neozapin, 100 mg, oralna disperzibilna tableta Neozapin, 200 mg, oralna disperzibilna tableta	klozapin	pharmacovigilance@galenika.rs	011 307 1327
Farmalogist d.o.o. Beograd	Clozapine Remedica, 25mg, tablete	klozapin	pv.prijava@farmalogist.rs	011 331 5000

	Clozapine Remedica, 100mg, tablete			
--	--	--	--	--

Molimo Vas da navedene informacije prenesete zaposlenima u Vašoj zdravstvenoj ustanovi.

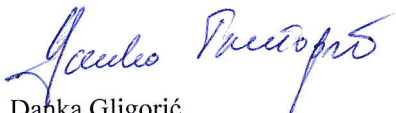
S poštovanjem,



Danijela Spaskov
Odgovorno lice za farmakovigilancu za Viatris Healthcare d.o.o.



Milka Ivković
Odgovorno lice za farmakovigilancu za Predstavništvo Sandoz Pharmaceuticals d.d. Beograd



Danka Gligorić
Odgovorno lice za farmakovigilancu za Galenika a.d. Beograd



Nevena Plečević Jeremić
Odgovorno lice za farmakovigilancu za Farmalogist d.o.o. Beograd