



8 września 2025 r.

Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia

Klozapina: zmienione zalecenia dotyczące rutynowego monitorowania morfologii krwi pod kątem ryzyka agranulocytozy

Szanowni Państwo,

W porozumieniu z Europejską Agencją Leków (EMA) oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych przedstawiciele poniżej wymienionych podmiotów odpowiedzialnych pragną przekazać następujące informacje:

Podsumowanie

Klozapina zwiększa ryzyko neutropenii i agranulocytozy. W celu zminimalizowania ryzyka, stosuje się regularne monitorowanie morfologii krwi. Nowe dowody doprowadziły do zrewidowania zaleceń dotyczących monitorowania.

Zmieniono progi absolutnej liczby neutrofili (ANC):

- Zniesiono wymóg monitorowania liczby białych krwinek (WBC), ponieważ wystarczająca jest bezwzględna liczba neutrofili (ANC)
- Uaktualniono wartości progowe ANC dla rozpoczęcia i kontynuacji leczenia zgodnie ze standardowymi definicjami łagodnej (ANC: 1000–1500/mm³), umiarkowanej (ANC: 500–999/mm³) i ciężkiej neutropenii (ANC <500/mm³)
- Rozpoczęcie leczenia klozapiną zaleca się wyłącznie u pacjentów z ANC $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$) i u pacjentów z potwierdzoną łagodną neutropenią uwarunkowaną etnicznie (BEN) z ANC $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$).

Zmieniono wymagania dotyczące monitorowania ANC:

- Należy monitorować ANC u pacjenta w następujący sposób:
- co tydzień w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia

- następnie co miesiąc przez kolejne 34 tygodnie (tj. do zakończenia pierwszego roku leczenia)
- jeśli w pierwszym roku leczenia nie wystąpiła neutropenia, monitorowanie ANC można ograniczyć do jednego badania co 12 tygodni
- jeśli w ciągu pierwszych dwóch lat leczenia nie wystąpiła neutropenia, ANC powinno być oznaczane raz w roku
- Podczas każdej konsultacji należy przypominać pacjentom o konieczności niezwłocznego kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych infekcji. W przypadku wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie wykonać badanie ANC.
- Można rozważyć dodatkowe monitorowanie ANC u pacjentów w podeszłym wieku lub w przypadku jednoczesnego leczenia kwasem walproinowym, zwłaszcza w okresie początkowym.

Działania, które należy podjąć w zależności od wartości ANC:

- U pacjentów, u których w trakcie leczenia wystąpiła łagodna neutropenia ($1000-1500/\text{mm}^3$), która następnie ustabilizowała się i/lub ustąpiła, należy monitorować ANC podczas leczenia raz w miesiącu. W przypadku pacjentów z potwierdzoną BEN wartość progowa ANC wynosi: $500-1000/\text{mm}^3$ ($0,5-1,0 \times 10^9/\text{L}$)
- Pacjenci z $\text{ANC} < 1000/\text{mm}^3$ ($< 1,0 \times 10^9/\text{L}$) muszą natychmiast przerwać leczenie i nie mogą być poddani ponownej ekspozycji. W przypadku pacjentów z potwierdzoną BEN wartość progowa ANC wynosi $< 500/\text{mm}^3$ ($< 0,5 \times 10^9/\text{L}$). W przypadku całkowitego zaprzestania leczenia pacjentów należy monitorować co tydzień przez 4 tygodnie.

Zalecenia dotyczące monitorowania ANC po wznowieniu leczenia kłozapiną po przerwaniu leczenia z przyczyn innych niż hematologiczne:

- Pacjenci w stabilnym stanie (≥ 2 lata leczenia) bez neutropenii mogą powrócić do poprzedniego schematu leczenia, niezależnie od czasu trwania przerwy w leczeniu
- Pacjenci, u których wcześniej wystąpiła neutropenia, lub krócej leczonych (> 18 tygodni – 2 lata) wymagają dokładniejszego monitorowania po przerwach w leczeniu trwających ≥ 3 dni, ale krótszych niż 4 tygodnie

- Pacjenci, którzy przerwali leczenie na ≥ 4 tygodnie, wymagają cotygodniowego monitorowania i ponownego dostosowania dawki, niezależnie od wcześniejszego czasu trwania leczenia i wcześniejszej łagodnej neutropenii.

Informacje ogólne na temat bezpieczeństwa leczenia

Klozapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym wskazanym u pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie oraz u pacjentów ze schizofrenią, u których występują ciężkie, nieuleczalne działania niepożądane o podłożu neurologicznym po zastosowaniu innych leków przeciwpsychotycznych. Jest również wskazana w zaburzeniach psychotycznych występujących w przebiegu choroby Parkinsona, w przypadkach, gdy standardowe leczenie okazało się nieskuteczne.

Występowanie agranulocytozy, której ryzyko jest dobrze znane w kontekście stosowania klozapiny, jest minimalizowane poprzez rutynowe monitorowanie hematologiczne, zgodnie z opisem w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL).

W następstwie przeprowadzonego w całej Unii Europejskiej przez Europejską Agencję Leków (EMA) przeglądu ryzyka wystąpienia neutropenii i agranulocytozy w związku ze stosowaniem klozapiny, zalecenia dotyczące rutynowego monitorowania morfologii krwi zostały zmienione.

Nowe dowody z literatury naukowej sugerują, że chociaż neutropenia wywołana klozapiną może wystąpić w dowolnym momencie podczas leczenia, obserwuje się ją głównie w pierwszym roku, a jej częstość występowania osiąga szczyt w pierwszych 18 tygodniach leczenia. Po tym okresie częstość występowania zmniejsza się, stopniowo obniżając się po dwóch latach leczenia u pacjentów bez wcześniejszego epizodu neutropenii. W obszernej metaanalizie przeprowadzonej przez Myles i wsp. (*Acta Psychiatr Scand* 2018; 138: 101–109)¹, która uwzględniała dane ze 108 badań obejmujących ponad 450 000 pacjentów eksponowanych na działanie klozapiny, wykazano, że szczyt częstości występowania ciężkiej neutropenii wystąpił w pierwszym miesiącu leczenia, przy czym 89% wszystkich zdarzeń odnotowano w pierwszych 24 miesiącach, z jedynie niewielkim wzrostem w czasie 36 miesięcy i później. Częstość występowania neutropenii związanej ze stosowaniem klozapiny wynosiła 3,8% (95% CI: 2,7-5,2%), a ciężkiej neutropenii 0,9% (95% CI: 0,7-1,1%). Podobnie, w dużym retrospektywnym badaniu kohortowym przeprowadzonym w

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.

Australii i Nowej Zelandii (Lancet Vol 11 January 2024)² przeanalizowano dane ponad 26 630 pacjentów leczonych klozapiną na przestrzeni 32 lat (1990-2022). W badaniu stwierdzono, że u osób, które wcześniej nie przyjmowały klozapiny (n=15 973), skumulowana częstość występowania poważnej neutropenii prowadzącej do przerwania leczenia wyniosła 0.9% po 18 tygodniach i 1.4% po 2 latach. Tygodniowy wskaźnik występowania poważnej neutropenii prowadzącej do przerwania leczenia osiągnął szczyt w 9. tygodniu leczenia (0,128%) i obniżył się do średniej kroczącej tygodniowej częstości występowania wynoszącej 0,001% po 2 latach.

Wyniki te potwierdzają również analizy oparte na rejestrach z Wielkiej Brytanii i Irlandii (Atkin *et al. Br J Psychiatry*)³ w których przebadano ponad 6300 pacjentów w ramach krajowego systemu monitorowania leczenia klozapiną, w których wykazano, że szczyt częstości występowania agranulocytozy występował w pierwszych 6–18 tygodniach leczenia. Badanie oparte na analizie rejestru w Chile (Mena *et al. Int Clin Psychopharmacol* 2019).⁴, oparte na danych z krajowego rejestru nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii obejmującego ponad 5000 pacjentów, które rozpoczęły przyjmowanie klozapiny, wykazało, że 87,9% przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiło w pierwszych 18 tygodniach.

Ponadto obecnie zaleca się monitorowanie wyłącznie na podstawie bezwzględnej liczby neutrofili (ANC), co jest zgodne z aktualnymi dowodami wskazującymi na to, że ANC jest bardziej swoistym i klinicznie istotnym markerem oceny ryzyka neutropenii. W związku z tym zniesiono wymóg monitorowania liczby białych krwinek (WBC).

Należy rozważyć nowe wartości progowe ANC w ogólnej populacji pacjentów, jak również u pacjentów z łagodną neutropenią uwarunkowaną etnicznie (BEN). Stosowanie klozapiny w populacji ogólnej należy ograniczyć do pacjentów z początkową ANC $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$) i u pacjentów z łagodną neutropenią uwarunkowaną etnicznie (BEN) do pacjentów z ANC ≥ 1000 ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$). Obniżenie progów ANC u pacjentów z BEN nie zagraża bezpieczeństwu pacjentów i pomaga zapobiec niepotrzebnemu przerwaniu leczenia.

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.

W związku z tym druki informacyjne wszystkich produktów leczniczych zawierających kłozapinę zostaną zaktualizowane w celu uwzględnienia zmienionych progów ANC i częstotliwości monitorowania ryzyka agranulocytozy związanej ze stosowaniem kłozapiny.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających kłozapinę (podając numer serii produktu leczniczego, jeśli jest dostępny) zgodnie z zasadami zgłaszania działań niepożądanych za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: www.s mz.ezdrowie.gov.pl

lub bezpośrednio do podmiotów odpowiedzialnych.

Dane kontaktowe podmiotów odpowiedzialnych

Podejrzanie wystąpienia działań niepożądanych można również zgłaszać przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego, korzystając z poniższych danych wymienionych w Tabeli nr 1. W przypadku dalszych pytań lub potrzeby uzyskania dodatkowych informacji prosimy o kontakt.

Komunikat został opracowany we współpracy URPLW MiPB z przedstawicielami podmiotów odpowiedzialnych wymienionych w Tabeli nr 1.

z upoważnienia Prezesa

Andrzej Czesławski

Dyrektor

/dokument podpisany elektronicznie/

Tabela 1 Dane kontaktowe podmiotów odpowiedzialnych i/lub przedstawicieli podmiotów odpowiedzialnych

Nazwa produktu leczniczego	Podmiot odpowiedzialny	Dane kontaktowe
Clopiram	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: poland@accord-healthcare.com
Clozapine Hasco	Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO-LEK S.A.	PPF Hasco-Lek S.A ul. Żmigrodzka 242 E, 51-131 Wrocław, tel. (+48) 71 321 01 49, e-mail: ndl@hasco-lek.pl https://www.hasco-lek.pl
Klozapol	Egis Pharmaceuticals PLC	Egis Polska sp. z o.o. ul. Komitetu Obrony Robotników 45D 02-146 Warszawa Tel.: +48 22 417 92 00 Mail: ndl@egis.pl https://pl.egis.health/
Paxifar	Biofarm Sp. z o.o.	Biofarm Sp. z o.o. ul. Wałbrzyska 13 60-198 Poznań Tel.: +48 61 665 15 00 e-mail: pharmacovigilance@biofarm.pl https://biofarm.pl/
Symcloza	Farmak International (ex Symphar Sp. z o.o.)	Farmak International Sp. z o.o. ul. Koszykowa 65 00-667 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: pv@farmakinternational.pl Tel.: 48 22 822 93 06