

FONTOS GYÓGYSZERBIZTONSÁGI INFORMÁCIÓ

Klozapin-hatóanyagú készítmények: új ajánlások rutin vérképvizsgálatra az agranulocitózis kockázatának csökkentése érdekében

Tisztelt Doktornő/Doktor úr!

A klozapint tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyének jogosultjai az Európai Gyógyszerügynökséggel és a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Intézet egyetértésben az alábbiakról tájékoztatják Önt:

Összefoglalás

A klozapin növeli a neutropénia és az agranulocitózis kockázatát. E kockázat minimalizálása érdekében rendszeres vérkép-ellenőrzés szükséges. Új bizonyítékok alapján a monitorozásra vonatkozó ajánlások felülvizsgálatra kerültek.

Módosított Abszolút Neutrofil Érték (ANC) küszöbértékek

- A fehérvérsejtszám (WBC) monitorozására vonatkozó követelményt eltörölték, mert az Abszolút Neutrofil Érték (ANC) elegendő
- A kezelés megkezdésére és folytatására vonatkozó ANC küszöbértékeket az enyhe (ANC: 1000–1500/mm³), közepesen súlyos (ANC: 500–999/mm³) és súlyos neutropénia (ANC <500/mm³) standard definícióinak megfelelően módosították.
- A klozapin kezelés megkezdése csak olyan betegeknél ajánlott, akik ANC értéke $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$), valamint olyanoknál, akiknél igazolt jóindulatú etnikai neutropénia (BEN) áll fenn és ANC értékük $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$).

Módosított ANC-monitorozási követelmények

- A betegek ANC-jét a következőképpen kell monitorozni:
 - a kezelés első 18 hetében hetente;
 - azután a következő 34 hétben havonta (azaz a kezelés első évének befejezéséig);
 - ha a kezelés első évében nem fordult elő neutropénia, az ANC-monitorozás gyakorisága 12 hetente egyszeri mérésre csökkenthető;
 - ha a kezelés első két évében nem fordult elő neutropénia, az ANC-t évente egyszer kell megmérni
- A betegeket minden konzultáció alkalmával emlékeztetni kell arra, hogy fertőzés tüneteinek vagy jeleinek megjelenése esetén azonnal forduljanak orvoshoz. Ilyen tünetek esetén az ANC-t azonnal meg kell mérni.
- Idősebb betegeknél, illetve valproinsavval történő egyidejű kezelés esetén, különösen a kezelés megkezdésének időszakában, további ANC-monitorozás vehető fontolóra.

Az ANC-értékektől függően teendő intézkedések

- A kezelés során enyhe neutropéniát (1000–1500/mm³) mutató, majd stabilizálódó és/vagy megszűnő neutropéniájú betegek ANC-jét a kezelés alatt havonta kell ellenőrizni. Igazolt BEN esetén a küszöbérték: ANC: 500–1000/mm³ ($0,5\text{--}1,0 \times 10^9/\text{L}$).
- Azoknál a betegeknél, akik ANC-értéke <1000/mm³ (< $1,0 \times 10^9/\text{L}$), a kezelést azonnal abba kell hagyni, és a betegeket nem szabad újabb expozíciónak kitenni. Igazolt BEN esetén a küszöbérték ANC <500/mm³ (< $0,5 \times 10^9/\text{L}$). A kezelés teljes abbahagyása esetén a betegeket 4 héten át hetente kell ellenőrizni.

Ajánlások az ANC monitorozására a nem hematológiai okokból történő kezelésmegszakítás utáni klozapin adagolás újratekedésekor:

- A neutropéniában nem szenvedő, stabil betegek (≥ 2 év kezelés) a kezelés megszakításának időtartamától függetlenül folytathatják a korábbi adagolási rendet.
- A korábban neutropéniát mutató vagy rövidebb ideig (>18 hét–2 év) kezelt betegeknél a 3 napnál hosszabb, de 4 hétnél rövidebb kezelés megszakítás után szorosabb monitorozás szükséges.
- A kezelést ≥ 4 hétig megszakító betegeknél a korábbi kezelés időtartamától és a korábbi enyhe neutropeniától függetlenül heti monitorozás és újratitrlás szükséges.

A biztonsági aggályok háttere

A klozapin egy atípusos antipszichotikum, amelyet terápia-rezisztens skizofrénia, valamint más antipszichotikumokra súlyos, kezelhetetlen neurológiai mellékhatásokkal reagáló skizofrénia esetén alkalmaznak. Emellett a Parkinson-kór során jelentkező pszichotikus rendellenességek esetén is javallott, amennyiben a standard kezelés nem vezetett eredményre.

A klozapin alkalmazásával összefüggő jól ismert kockázat, az agranulocitózis az alkalmazási előírásban (SmPC) leírtak szerint rutin hematológiai ellenőrzéssel minimalizálható.

Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) által a klozapin alkalmazásával összefüggő neutropénia és agranulocitózis kockázatáról végzett uniós szintű felülvizsgálatot követően a rutin vérkép-ellenőrzésre vonatkozó ajánlások felülvizsgálatra kerültek.

A tudományos szakirodalomban megjelent új bizonyítékok arra utalnak, hogy bár a klozapin által kiváltott neutropénia a kezelés bármely szakaszában előfordulhat, elsősorban az első évben figyelhető meg, és az incidencia a kezelés első 18 hetében éri el a csúcspontját. Ezt követően az incidencia csökken, és két év kezelés után fokozatosan alacsonyabb szintre süllyed azoknál a betegeknél, akiknél korábban nem fordult elő neutropénia. Egy Myles és munkatársai által végzett nagy metaanalízis (*Acta Psychiatr Scand* 2018; 138: 101–109)¹, amely 108, több, mint 450 000 klozapinnal kezelt beteget magában foglaló tanulmány adatain alapul, arról számolt be, hogy a súlyos neutropénia előfordulásának csúcса a kezelés első hónapjában jelentkezett a 24 hónap alatt regisztrált összes eset 89%-ával, és csak kismértékű növekedés volt tapasztalható 36 hónap után. A klozapinnal összefüggő neutropénia előfordulási gyakorisága 3,8% (95% CI: 2,7–5,2%), a súlyos neutropéniáé 0,9% (95% CI: 0,7–1,1%) volt. Hasonlóképpen, egy Ausztráliában/Új-Zélandon végzett nagy retrospektív kohorsz tanulmány (*Lancet Vol 11 January* 2024)² egy 32 év (1990–2022) alatti időszakban több, mint 26 630 klozapinnal kezelt beteg adatait elemezte. A tanulmány megállapította, hogy a klozapinnal korábban nem kezelt betegeknél (n=15 973) a kezelés abbahagyásához vezető súlyos neutropénia kumulatív incidenciája 18 hét után 0,9%, 2 év után pedig 1,4% volt. A kezelés abbahagyásához vezető súlyos neutropénia heti incidenciája 9 hét után érte el a csúcst (0,128%), majd 2 év alatt 0,001%-ra csökkent.

Ezeket az eredményeket az Egyesült Királyságban és Írországban végzett regiszter-alapú elemzések (Atkin *et al. Br J Psychiatry*)³ is megerősítették, amelyek egy országos klozapin-monitoring szolgáltatás keretében több, mint 6300 beteget vizsgáltak és kimutatták, hogy az agranulocitózis előfordulásának csúcса a kezelés első 6–18 hetében volt. Ezt alátámasztotta egy chilei nyilvántartás alapján végzett vizsgálat is (Mena *et al. Int Clin Psychopharmacol* 2019).⁴ Ez utóbbi tanulmány, amely több, mint 5000, klozapin szedését megkezdő chilei beteg nemzeti farmakovigilancia nyilvántartásának adatain alapul, kimutatta, hogy a súlyos neutropénia esetek 87,9%-a az első 18 hétben fordult elő.

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.

Ezenkívül a monitorozás mostantól kizárólag az Abszolút Neutrofil Érték (ANC) alapján ajánlott, összhangban a jelenlegi bizonyítékokkal, amelyek szerint az ANC specifikusabb és klinikailag relevánsabb marker a neutropénia kockázatának értékeléséhez. Ezért a fehérvérsejtszám (WBC) monitorozásának követelményét megszüntették.

Mind az általános betegpopulációban, mind a jóindulatú etnikai neutropéniában (BEN) szenvedő betegek esetében az új ANC küszöbértékeket kell figyelembe venni. A klozapin alkalmazását az általános populációban azokra a betegekre kell korlátozni, akiknél a kezdeti ANC $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$), és a jóindulatú etnikai neutropéniában (BEN) szenvedő betegek esetében azokra, akiknél az ANC ≥ 1000 ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$). A BEN-ben szenvedő betegek esetén az ANC-küszöbértékének csökkentése nem veszélyezteti a betegek biztonságát, és segít megelőzni a kezelés felesleges abbahagyását.

Minden klozapint tartalmazó gyógyszer termékinformációját frissítik, hogy tükrözze a klozapinnal kapcsolatos agranulocitózis-kockázattal kapcsolatban felülvizsgált ANC-küszöbértékeket és a monitorozási gyakoriságot.

Jelentési felhívás

Kérjük, a feltételezett mellékhatásokat jelentsék az Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (NNGYK) online mellékhatás-bejelentő felületén (<https://mellekhatas.ogyei.gov.hu>), vagy a honlapról letölthető (<https://ogyei.gov.hu/mellekhatas/>) mellékhatás-bejelentő lapon, amelyet visszaküldhet emailben (adr.box@nngyk.gov.hu), vagy levélben (NNGYK, 1372 Budapest, Pf. 450).

Az információ továbbítható az illetékes forgalomba hozatali engedély jogosultjainak is.

Kérjük, hogy mellékhatás-bejelentését csak az egyik helyre juttassa el (vagy az NNGYK-nak vagy a jogosultnak)!

Amennyiben további kérdései vannak, vagy még több információra van szüksége a készítményekkel kapcsolatban, kérjük, vegye fel a kapcsolatot a cégek helyi képviselőivel!

Szívélyes üdvözléssel:



Dr. Cseh Aliz
farmakovigilancia menedzser
Viatris Healthcare Kft.

A klozapin készítményeket forgalmazók nevében (táblázat alább)

Vállalati kapcsolattartók

Készítmény neve	Forgalomba hozatali engedély jogosult	A forgalomba hozatali engedély jogosult hazai képviselője	E-mail cím	Telefon	Fax
Leponex 25 mg, 100 mg, 200 mg*	Viatris Healthcare Kft.	Viatris Healthcare Kft.	Dr. Cseh Aliz aliz.cseh@viatris.com pv.hungary@viatris.com	+36 1 465 2100	+36 1 465 2199
Clozapine Gerot 25 mg, 50 mg, 100 mg	G.L. Pharma GmbH	G.L. Pharma Magyarország Kft.	Kiss Tímea timea.kiss@gl-pharma.hu	+36 1 486 1596	+36 1 486 1595

* A készítmény nem forgalmazott és 6 hónapon belül nem tervezett a forgalmazása Magyarországon.