

## **Κλοζαπίνη: αναθεωρημένες συστάσεις για τακτική παρακολούθηση του αίματος για τον κίνδυνο ακοκκιοκυττάρωσης**

Αγαπητέ επαγγελματία υγείας,

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας των προϊόντων που περιέχουν κλοζαπίνη, σε συμφωνία με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) και τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ), θα ήθελε να σας ενημερώσει για τα ακόλουθα:

### **Σύνοψη**

Η κλοζαπίνη αυξάνει τον κίνδυνο ουδετεροπενίας και ακοκκιοκυττάρωσης. Η τακτική παρακολούθηση της γενικής αίματος εφαρμόζεται για την ελαχιστοποίηση αυτού του κινδύνου. Νέα δεδομένα οδήγησαν σε αναθεωρημένες συστάσεις παρακολούθησης.

#### **Αναθεωρημένα όρια ANC (Απόλυτος Αριθμός Ουδετερόφιλων):**

- Η απαίτηση παρακολούθησης του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) έχει καταργηθεί, καθώς ο Απόλυτος Αριθμός Ουδετερόφιλων (ANC) είναι επαρκής.
- Τα όρια ANC για την έναρξη και συνέχιση της θεραπείας έχουν τροποποιηθεί σύμφωνα με τους τυπικούς ορισμούς της ήπιας ( $ANC\ 1000-1500/mm^3$ ), μέτριας ( $500-999/mm^3$ ) και σοβαρής ουδετεροπενίας ( $<500/mm^3$ ).
- Έναρξη θεραπείας με κλοζαπίνη συνιστάται μόνο σε ασθενείς με  $ANC \geq 1500/mm^3$  ( $1.5 \times 10^9/L$ ) και σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη Καλοήγη Οικογενή Ουδετεροπενία (BEN) με  $ANC \geq 1000/mm^3$  ( $1.0 \times 10^9/L$ ).

#### **Αναθεωρημένες απαιτήσεις παρακολούθησης ANC:**

- Ο ANC του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται ως εξής:
  - εβδομαδιαίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 18 εβδομάδων θεραπείας
  - στη συνέχεια μηνιαίως για τις επόμενες 34 εβδομάδες (δηλ. μέχρι την ολοκλήρωση του πρώτου έτους θεραπείας)
  - εάν δεν έχει υπάρξει ιστορικό ουδετεροπενίας κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας, η παρακολούθηση του ANC μπορεί να μειωθεί σε μία φορά κάθε 12 εβδομάδες
  - εάν δεν έχει υπάρξει ιστορικό ουδετεροπενίας κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων ετών θεραπείας, ο ANC θα πρέπει να καταγράφεται μία φορά το χρόνο
- Θα πρέπει να υπενθυμίζεται στους ασθενείς σε κάθε επίσκεψη να επικοινωνούν αμέσως με τον γιατρό τους εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα λοίμωξης. Σε περίπτωση τέτοιων συμπτωμάτων, ο ANC θα πρέπει να μετρηθεί άμεσα.
- Πρόσθετη παρακολούθηση του ANC μπορεί να εξεταστεί σε ηλικιωμένους ασθενείς ή με ταυτόχρονη θεραπεία με βαλπροϊκό οξύ, ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας.

#### **Ενέργειες που πρέπει να αναληφθούν ανάλογα με τις τιμές ANC:**

- Ο ANC των ασθενών που εμφανίζουν ήπια ουδετεροπενία ( $1000-1500/mm^3$ ) κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η οποία στη συνέχεια σταθεροποιείται και/ή υποχωρεί, θα πρέπει να παρακολουθείται μηνιαίως καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Για ασθενείς με επιβεβαιωμένο BEN το όριο είναι  $ANC\ 500-1000/mm^3$  ( $0,5-1,0 \times 10^9/L$ )
- Οι ασθενείς με  $ANC < 1000/mm^3$  ( $1,0 \times 10^9/L$ ) πρέπει να διακόψουν αμέσως τη θεραπεία και να μην εκτεθούν εκ νέου. Για ασθενείς με επιβεβαιωμένο BEN το όριο είναι  $ANC < 500/mm^3$  ( $<0,5 \times 10^9/L$ ). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται εβδομαδιαίως για 4 εβδομάδες σε περίπτωση πλήρους διακοπής.

#### **Συστάσεις για παρακολούθηση του ANC κατά την επανέναρξη της κλοζαπίνης μετά από διακοπή, για μη αιματολογικούς λόγους:**

- Σταθεροποιημένοι ασθενείς ( $\geq 2$  έτη θεραπείας) χωρίς ουδετεροπενία μπορούν να συνεχίσουν με το προηγούμενο σχήμα τους, ανεξάρτητα από τη διάρκεια διακοπής της θεραπείας

- Ασθενείς με προηγούμενη ουδετεροπενία ή μικρότερη διάρκεια θεραπείας (>18 εβδομάδες-2 έτη) χρειάζονται στενή παρακολούθηση, μετά από διακοπή ≥3 ημερών αλλά λιγότερο από 4 εβδομάδες
- Ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία για ≥4 εβδομάδες απαιτούν εβδομαδιαία παρακολούθηση και επανατιτλοποίηση, ανεξαρτήτως προηγούμενης διάρκειας θεραπείας ή ήπιας ουδετεροπενίας.

## Ιστορικό σχετικά με την ανησυχία για την ασφάλεια

Η κλοζαπίνη είναι ένα άτυπο αντιψυχωσικό που ενδείκνυται σε ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία σχιζοφρένεια και σε ασθενείς με σχιζοφρένεια οι οποίοι έχουν σοβαρές, μη αντιμετωπίσιμες νευρολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις με άλλους αντιψυχωσικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των άτυπων αντιψυχωσικών. Ενδείκνυται επίσης σε ψυχωσικές διαταραχές που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της νόσου του Parkinson, σε περιπτώσεις όπου η τυπική θεραπεία έχει αποτύχει.

Η ακοκκιοκυττάρωση, ένας πολύ γνωστός κίνδυνος που συνδέεται με τη χρήση κλοζαπίνης, ελαχιστοποιείται μέσω τακτικής αιματολογικής παρακολούθησης, όπως περιγράφεται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ).

Μετά από επανεξέταση σε επίπεδο ΕΕ από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) του κινδύνου ουδετεροπενίας και ακοκκιοκυττάρωσης σχετικά με την κλοζαπίνη, οι συστάσεις για την τακτική παρακολούθηση της γενικής αίματος έχουν αναθεωρηθεί.

Νέα επιστημονικά δεδομένα δείχνουν ότι, παρόλο που η ουδετεροπενία που προκαλείται από την κλοζαπίνη μπορεί να εμφανιστεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, παρατηρείται κυρίως κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους, με τη συχνότητα εμφάνισης να κορυφώνεται τις πρώτες 18 εβδομάδες θεραπείας. Μετά από αυτό το χρονικό σημείο, η επίπτωση μειώνεται, και γίνεται προοδευτικά χαμηλότερη μετά από δύο έτη θεραπείας σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο επεισόδιο ουδετεροπενίας. Μια μεγάλη μετανάλυση από τους Myles et al. (*Acta Psychiatr Scand* 2018; 138: 101–109)<sup>1</sup>, η οποία περιελάμβανε δεδομένα από 108 μελέτες με πάνω από 450.000 ασθενείς που έλαβαν κλοζαπίνη, ανέφερε ότι η μέγιστη επίπτωση σοβαρής ουδετεροπενίας εμφανίστηκε κατά το πρώτο μήνα θεραπείας, με το 89% των συνολικών περιστατικών να καταγράφονται εντός 24 μηνών και μόνο μικρή αύξηση από τους 36 μήνες και μετά. Η επίπτωση ουδετεροπενίας σχετιζόμενη με κλοζαπίνη ήταν 3,8% (95% CI: 2,7-5,2%) και σοβαρής ουδετεροπενίας 0,9% (95% CI: 0,7-1,1%). Ομοίως, μια μεγάλη αναδρομική μελέτη κοόρτης που διεξήχθη στην Αυστραλία/Νέα Ζηλανδία (*Lancet Vol 11 January 2024*)<sup>2</sup> ανέλυσε δεδομένα από περισσότερους από 26.630 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κλοζαπίνη σε περίοδο 32 ετών (1990-2022). Αυτή η μελέτη διαπίστωσε ότι, σε άτομα χωρίς προηγούμενη έκθεση στην κλοζαπίνη (n=15.973), η αθροιστική επίπτωση σοβαρής ουδετεροπενίας που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας ήταν 0,9% στις 18 εβδομάδες και 1,4% στα 2 έτη. Η εβδομαδιαία επίπτωση σοβαρής ουδετεροπενίας που οδήγησε σε διακοπή, κορυφώθηκε στις 9 εβδομάδες (0,128%) και μειώθηκε σε κυλιόμενο μέσο όρο εβδομαδιαίων περιστατικών σε ποσοστό 0,001% στα 2 έτη.

Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώνονται επίσης από αναλύσεις μητρώων από το Ηνωμένο Βασίλειο και την Ιρλανδία (*Atkin et al. Br J Psychiatry*),<sup>3</sup> οι οποίες εξέτασαν πάνω από 6.300 άτομα ενταγμένα σε εθνική υπηρεσία παρακολούθησης κλοζαπίνης, δείχνοντας ότι η μέγιστη επίπτωση ακοκκιοκυττάρωσης ήταν στις πρώτες 6-18 εβδομάδες θεραπείας και από ένα μητρώο από τη Χιλή (*Mena et al. Int Clin Psychopharmacol* 2019). Η μελέτη αυτή, η οποία βασίστηκε σε δεδομένα ενός εθνικού μητρώου φαρμακοεπαγρύπνησης

<sup>1</sup> Myles N, Myles H, Xia S, Μεγάλο 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

ανάμεσα σε πάνω από 5000 άτομα στη Χιλή, τα οποία άρχισαν να λαμβάνουν κλοζαπίνη, έδειξε ότι το 87,9% των σοβαρών περιπτώσεων ουδετεροπενίας εμφανίστηκαν τις πρώτες 18 εβδομάδες.<sup>4</sup>

Επιπλέον, η παρακολούθηση συνιστάται τώρα να βασίζεται αποκλειστικά στον απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC), σύμφωνα με τα τρέχοντα επιστημονικά δεδομένα που δείχνουν ότι ο ANC είναι πιο ειδικός και κλινικά σχετικός δείκτης για την αξιολόγηση του κινδύνου ουδετεροπενίας. Συνεπώς, η απαίτηση για παρακολούθηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) έχει καταργηθεί.

Θα πρέπει να εξετάζονται νέα όρια ANC για ασθενείς γενικά, καθώς και για ασθενείς με καλοήγη οικογενή ουδετεροπενία (BEN). Στο γενικό πληθυσμό, η χρήση κλοζαπίνης θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς με αρχικό ANC  $\geq 1500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) και σε ασθενείς με καλοήγη οικογενή ουδετεροπενία (BEN) και ANC  $\geq 1000$  ( $\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$ ). Η μείωση των ορίων ANC για ασθενείς με BEN δεν θέτει σε κίνδυνο την ασφάλεια των ασθενών και συμβάλλει στην πρόληψη της περιττής διακοπής της θεραπείας.

Ως εκ τούτου, οι πληροφορίες προϊόντος για όλα τα φάρμακα που περιέχουν κλοζαπίνη θα επικαιροποιηθούν ώστε να αντικατοπτρίζουν τα αναθεωρημένα όρια ANC και τη συχνότητα παρακολούθησης για τον κίνδυνο ακοκκιοκυττάρωσης σχετιζόμενη με την κλοζαπίνη.

### **Πρόσκληση για αναφορές**

Παρακαλείσθε να αναφέρετε τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση κλοζαπίνης σύμφωνα με τις εθνικές απαιτήσεις και συμπεριλάβετε τον αριθμό παρτίδας, εάν είναι διαθέσιμος, μέσω:

- του εθνικού συστήματος αυθόρμητης αναφοράς, απευθείας μέσω ηλεκτρονικής υποβολής της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ <http://www.eof.gr/kitrini-karta> ή απευθείας <http://www.kitrinikarta.gr>
- σε έντυπη μορφή με αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213-2040337. Αναφέροντας ανεπιθύμητες ενέργειες, μπορείτε να βοηθήσετε στην παροχή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια αυτού του φαρμάκου.
- Σάρωση, μέσω του έξυπνου κινητού σας, του παρακάτω κωδικού QR, για να μεταβείτε στην ιστοσελίδα <http://www.eof.gr/> για τη συμπλήρωση της «ΚΙΤΡΙΝΗΣ ΚΑΡΤΑΣ».



Εναλλακτικά, μπορείτε να επικοινωνήσετε με την φαρμακευτική εταιρεία **VIATRIS Hellas Ltd.:**  
Τηλ.: 2109891777  
Email: [pv.greece@viatris.com](mailto:pv.greece@viatris.com)

<sup>4</sup> 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 Σεπ; 34(5):257-263. doi:0.1097/YIC.0000000000000270. PMID: 31094900.