



Podgorica, 04.09.2025

PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

Ljekovi koji sadrže klopazin: revidirane preporuke za rutinsko praćenje krvne slike zbog rizika od agranulocitoze

Poštovani,

Nosioci dozvola za lijekove koji sadrže klopazin u Crnoj Gori, u saradnji sa Institutom za lijekove i medicinska sredstva (CInMED), žele da Vas obavijeste o sljedećem:

Sažetak:

Klopazin povećava rizik od neutropenije i agranulocitoze. Redovno praćenje krvne slike je uvedeno kako bi se ovaj rizik sveo na minimum. Novi dokazi su doveli do revidiranih preporuka za praćenje.

Revidirane granice apsolutnog broja neutrofila - (engl. *Absolute Neutrophil Count*- ANC)

- Zahtjev za praćenjem broja leukocita (eng. *White Blood Cell* - WBC) je uklonjen, jer je praćenje apsolutnog broja neutrofila dovoljno.
- Granice ANC vrijednosti za započinjanje i nastavak terapije su izmijenjene u skladu sa standardnim definicijama blage neutropenije (ANC 1000–1500/mm³), umjerene neutropenije (ANC 500–999/mm³) i teške neutropenije (ANC <500/mm³).
- Započinjanie terapije klopazinom preporučuje se samo kod pacijenata sa ANC ≥1500/mm³ (≥1.5x10⁹/L), odnosno kod pacijenata sa potvrđenom benignom etničkom neutropenijom (BEN) sa ANC ≥1000/mm³ (≥1.0x10⁹/L).

Revidirani zahtjevi za praćenje ANC vrijednosti:

- ANC se mora pratiti prema sljedećem rasporedu:
 - jednom sedmično tokom prvih 18 sedmica terapije
 - zatim mjesečno naredne 34 sedmice (tj. do kraja prve godine terapije)
 - ako nije bilo slučajeva neutropenije tokom prve godine terapije, praćenje ANC može se smanjiti na jednom svakih 12 sedmica
 - ako nije bilo neutropenije tokom prve dvije godine, ANC se može provjeravati jednom godišnje
- Pacijentima se pri svakoj posjeti mora naglasiti da se odmah jave svom ljekaru ako se pojave znaci ili simptomi infekcije. U slučaju pojave takvih simptoma, ANC se mora odmah provjeriti.
- Dodatno praćenje ANC vrijednosti može se razmotriti kod starijih pacijenata ili onih koji istovremeno koriste valproinsku kiselinu, naročito tokom početne faze liječenja.

Preporučene mjere u zavisnosti od ANC vrijednosti:

- Kod pacijenata kod kojih se tokom liječenja razvije blaga neutropenija ($ANC\ 1000\text{--}1500/\text{mm}^3$), koja se kasnije stabilizuje i/ili povuče, preporučuje se mjesečno praćenje tokom daljeg liječenja. Za pacijente sa potvrđenom BEN, prag je $ANC\ 500\text{--}1000/\text{mm}^3$ ($0.5\text{--}1.0 \times 10^9/\text{L}$).
- Pacijenti sa $ANC < 1000/\text{mm}^3$ ($< 1.0 \times 10^9/\text{L}$) moraju odmah prekinuti terapiju i ne smiju se ponovo izlagati klopazinu. Za pacijente sa potvrđenom BEN, prag za prekid liječenja je $ANC < 500/\text{mm}^3$ ($< 0.5 \times 10^9/\text{L}$). U slučaju potpunog prekida liječenja, pacijente treba pratiti jednom sedmično tokom 4 sedmice.

Preporuke za praćenje ANC nakon ponovnog uvođenja klopazina nakon prekida liječenja iz nehematoloških razloga:

- Stabilni pacijenti (≥ 2 godine liječenja) bez neutropenije mogu nastaviti sa prethodnim rasporedom, bez obzira na trajanje prekida.
- Pacijente sa prethodnom neutropenijom ili kraćim trajanjem liječenja (> 18 sedmica – 2 godine) treba pažljivije pratiti nakon prekida ≥ 3 dana ali kraćeg od 4 sedmice.
- Pacijenti koji su prekinuli liječenje na ≥ 4 sedmice zahtijevaju nedeljno praćenje i ponovnu titraciju, bez obzira na prethodno trajanje liječenja i prethodnu blagu neutropeniju.

Dodatne informacije o bezbjednosnom riziku

Klopazin je atipični antipsihotik koji je indikovao za terapiju pacijenata sa šizofrenijom koji su rezistentni na terapiju, i kod pacijenata sa šizofrenijom koji na druge antipsihotičke lijekove imaju ozbiljna neurološka neželjena dejstva rezistentna na simptomatsku terapiju. Takođe je indikovao kod psihotičkih poremećaja koji se javljaju tokom Parkinsonove bolesti, u slučajevima kada standardna terapija nije bila uspješna.

Agranulocitoza, dobro poznat rizik povezan sa primjenom klopazina, minimizuje se rutinskim hematološkim nadzorom, kako je navedeno u sažetku karakteristika lijeka (SmPC).

Nakon što je Evropska agencija za lijekove (EMA) sprovedla pregled rizika od neutropenije i agranulocitoze uzrokovane klopazinom na nivou Evropske unije, revidirane su preporuke za praćenje krvne slike.

Novi dokazi iz naučne literature upućuju na to da, iako se neutropenija izazvana klopazinom može javiti u bilo kom trenutku tokom terapije, najčešće se javlja tokom prve godine liječenja, s vrhuncem učestalosti u prvih 18 sedmica liječenja. Nakon tog perioda, učestalost se smanjuje i postaje progresivno niža nakon dvije godine liječenja kod pacijenata kod kojih prethodno nije zabilježena neutropenija.

Velika meta-analiza, koju su sprovedli Myles i saradnici (*Acta Psychiatr Scand* 2018; 138: 101–109)¹, a koja je obuhvatila podatke iz 108 studija sa više od 450 000 pacijenata liječenih klopazinom, pokazala je da se najveći broj slučajeva teške neutropenije javio tokom prvog mjeseca terapije, s tim da je 89% ukupnih događaja zabilježeno unutar 24 mjeseca, a nakon toga je zabilježen samo manji porast do 36 mjeseci i kasnije. Učestalost neutropenije povezane s klopazinom iznosila je 3,8% (95% CI: 2,7–5,2%), a teške neutropenije 0,9% (95% CI: 0,7–1,1%). Slične rezultate dala je i velika retrospektivna kohortna studija sprovedena u Australiji i Novom Zelandu (*Lancet*, Vol 11, januar 2024)², koja je analizirala podatke za preko 26 630 pacijenata liječenih klopazinom tokom 32 godine (1990–2022). U grupi pacijenata koji ranije nijesu bili izloženi klopazinu ($n=15\ 973$), kumulativna učestalost ozbiljne neutropenije koja je dovela do prekida liječenja iznosila je 0,9% nakon 18 sedmica i 1,4% nakon 2 godine. Najveća sedmična učestalost ozbiljne neutropenije zabilježena je u 9. sedmici (0,128%), a zatim je pala na prosječnih 0,001% sedmično nakon dvije godine.

Ovi nalazi su potvrđeni i analizama iz registara iz Velike Britanije i Irske (*Atkin i saradnici, Br J Psychiatry*)³, koje su obuhvatile preko 6300 pacijenata iz nacionalne službe za nadzor nad klopazinom, i koje su pokazale da je najveća učestalost agranulocitoze bila u prvih 6 do 18 sedmica terapije. Slični podaci dolaze i iz Čilea (*Mena i saradnici, Int Clin Psychopharmacol 2019*)⁴, gdje je studija koja se temelji na podacima nacionalnog registra za farmakovigilancu koja obuhvata više od 5000 osoba koje su započele liječenje klopazinom, pokazala da se 87,9% slučajeva teške neutropenije dogodilo tokom prvih 18 sedmica.

Nadalje, preporučuje se da se praćenje temelji isključivo na osnovu apsolutnog broja neutrofila (ANC), što je u skladu sa aktuelnim dokazima da je ANC specifičniji i klinički relevantniji parametar za procjenu rizika od neutropenije. Stoga se više ne zahtijeva praćenje ukupnog broja leukocita (WBC).

Nove granične vrijednosti ANC treba razmotriti i na pacijente uopšte i na pacijente sa benignom etničkom neutropenijom (BEN). Primjena klopazina treba da bude ograničena 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 pragova ANC za pacijente sa BEN ne ugrožava bezbjednost pacijenata, a pomaže u izbjegavanju nepotrebnog prekida terapije.

Shodno tome, informacije o lijeku za sve lijekove koji sadrže klopazin biće ažurirane kako bi odražavale nove pragove ANC i učestalost praćenja radi minimizacije rizika od agranulocitoze izazvane klopazinom.

Poziv na prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekova koji sadrže klopazin prijavite Odjeljenju za farmakovigilancu CInMED, popunjavanjem obrasca za prijavu neželjenog dejstva lijeka koji možete preuzeti sa portala CInMED (www.cinmed.me) i poslati na jedan od sljedećih načina:

Poštom na adresu:

Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore

Bulevar Ivana Crnojevića 64A

81 000 Podgorica

Tel: 020 310 280

Fax: 020 310 581

Elektronskom poštom: nezeljenadejstva@cinmed.me

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka možete prijaviti i putem IS zdravstvene zaštite, ili pomoću aplikacije za online prijavu kojoj se pristupa preko portala CInMED – www.cinmed.me ili skeniranjem QR koda:



Dodatno, sumnju na neželjeno dejstvo lijeka možete prijaviti i odgovornoj osobi nosioca dozvole za lijek.

Kontakt podaci nosioca dozvola za lijekove koji sadrže klopazin

Nosilac dozvole	Naziv lijeka	E-mail	Telefon
Glosarij d.o.o.	Leponex (klozapin), 25mg, 50 tableta	jasmina.krlic@glosarij.me pv@glosarij.me	+382 20 642 496
	Leponex (klozapin), 100 mg, 50 tableta		
Glosarij d.o.o.	Clozapin Sandoz (klozapin), 25mg, 50 tableta	jasmina.krlic@glosarij.me pv@glosarij.me	+382 20 642 496
	Clozapin Sandoz (klozapin), 100mg, 50 tableta		
GLK Pharma	Neozapin (klozapin), 25mg, 50 oralnih disperzibilnih tableta	tanja.vuceljic@glkpharma.me	+382 67 288 488
	Neozapin (klozapin), 100 mg, 50 oralnih disperzibilnih tableta		
	Neozapin (klozapin), 200mg, 50 oralnih disperzibilnih tableta		
Pontera Pharma <i>Solutions</i>	Clozapine <i>remedica</i> (klozapin), 25mg, 50 tableta	jovana.paunovic@pontera.me	+382 67 849 489
	Clozapine Remedica (klozapin), 100mg, 50 tableta		

S poštovanjem,

Za Glosarij d.o.o.
Lice odgovorno za farmakovigilancu
mr sc pharm. Jasmina Krljć

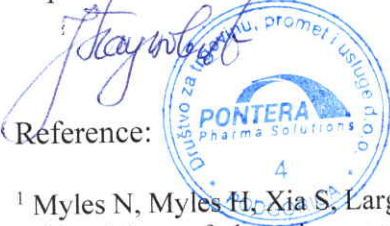


Za GLK pharma
Lice odgovorno za farmakovigilancu
mr ph Vučeljic Deynega Tatiana

T. Vučeljic



Za Pontera Pharma Solutions
Lice odgovorno za farmakovigilancu
dr pharm. Jovana Paunović



Reference:

- 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.