



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 August 2025¹
EMA/PRAC/240288/2025
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nové znění informací o přípravku – výňatky z doporučení výboru PRAC k signálům

Přijato na zasedání výboru PRAC konaném ve dnech 7.–10. července 2025

Znění informací o přípravku v tomto dokumentu je výtahem z dokumentu nazvaného „Doporučení výboru PRAC k signálům“, jenž obsahuje celé znění doporučení výboru PRAC k aktualizaci informací o přípravku a některé obecné pokyny k tomu, jak se signály zacházet. Naleznete jej na internetových stránkách s [doporučeními výboru PRAC k signálům týkajícím se bezpečnosti](#) (pouze v angličtině).

Nový text, kterým se mají informace o přípravku doplnit, je podtržený. Stávající text, který má být vypuštěn, je ~~přeskrtnutý~~.

Klozapin – nový aspekt známého rizika neutropenie/agranulocytózy s možným dopadem na opatření k minimalizaci rizik (EPITT č. 20141)

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

[...]

Přípravek [název přípravku] může vyvolat agranulocytózu. Jeho použití je třeba omezit na pacienty:

- **se schizofrenií, kteří nereagují na léčbu antipsychotiky nebo ji nesnášejí,**
- **nebo s psychózou u Parkinsonovy choroby, pokud jiné léčebné strategie selhaly (viz bod 4.1),**
- **u kterých byly původně zjištěny normální hladiny leukocytů (~~počet bílých krvinek $\geq 3\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$) a ANC $\geq 2\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$))~~, a neutrofilů (absolute neutrophil count; ANC) $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) u běžné populace a $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) u pacientů s potvrzenou benigní etnickou neutropenií a**

¹ Expected publication date. The actual publication date can be checked on the webpage dedicated to [PRAC recommendations on safety signals](#).



- u kterých může být pravidelně prováděna kontrola ~~počtu bílých krvinek a absolutního počtu neutrofilů (ANC)~~ takto: jednou týdně během prvních 18 týdnů léčby ~~a poté alespoň každé 4 týdny po celou dobu léčby a poté jednou měsíčně po dobu následujících 34 týdnů (tj. do dokončení prvního roku léčby).~~ Po 12 měsících se má v případě, že během prvního roku nedojde k výskytu neutropenie, kontrola ANC snížit na jednou za 12 týdnů. Po 24 měsících je třeba kontrolu ANC provádět jednou ročně za předpokladu, že v předchozích dvou letech nedošlo k žádné neutropenii. Pokud se během léčby vyskytne lehká neutropenie, která byla následně stabilizována a/nebo odezněla, je třeba hodnotu ANC sledovat jednou měsíčně po celou dobu léčby. Stanovení ANC musí být provedeno okamžitě, pokud se objeví známky nebo příznaky infekce (např. horečka, bolest v krku, vředy v ústech/krku). U starších pacientů, a pokud je s klozapinem souběžně podávána kyselina valproová, je třeba zvážit další kontroly ANC, zejména na začátku léčby. V kontrolách se musí pokračovat po celou dobu léčby a po dobu 4 týdnů po úplném ukončení léčby přípravkem [název přípravku]. (Viz body 4.4 a 4.5.)

Lékaři, kteří přípravek předepisují, musí důsledně dodržovat požadovaná bezpečnostní opatření. Při každé návštěvě je třeba pacienta, kterému je přípravek [název přípravku] předepisován, upozornit, že se má okamžitě obrátit na ošetřujícího lékaře, pokud se u něj objeví jakékoli příznaky infekce. Zvláštní pozornost je třeba věnovat příznakům podobným chřipce, jako je horečka nebo bolest v krku, a dalším projevům infekce, které mohou ukazovat na neutropenii.

Přípravek [název přípravku] musí být vydáván pod přísným lékařským dohledem v souladu s oficiálními doporučeními.

[...]

4.2 Dávkování a způsob podání

[...]

Zahájení léčby přípravkem [název přípravku] musí být omezeno na pacienty s počtem bílých krvinek $\geq 3\,500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) hodnotou ANC $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) v rozmezí standardních normálních hodnot.

[...]

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Agranulocytóza

Přípravek [název přípravku] může vyvolat agranulocytózu. Výskyt agranulocytózy a úmrtnost u pacientů, u nichž se agranulocytóza objevila, se od zavedení sledování ~~počtu bílých krvinek a ANC~~ výrazně snížily. Následující preventivní opatření jsou proto povinná a musí být prováděna v souladu s oficiálními doporučeními. Vzhledem k rizikům spojeným s přípravkem [název přípravku] je jeho použití omezeno na pacienty, u kterých je léčba indikována, jak je uvedeno v bodě 4.1 (Terapeutické indikace), a:

- u kterých byly původně zjištěny normální hladiny leukocytů (~~počet bílých krvinek $\geq 3\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$) a ANC $\geq 2\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$) a~~ hladiny neutrofilů (absolutní počet

neutrofilů; ANC) $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) u běžné populace a $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) u pacientů s potvrzenou benigní etnickou neutropenií (BEN) a

- u kterých lze pravidelně kontrolovat počet bílých krvinek a ANC jednou týdně po dobu prvních 18 týdnů a poté nejméně ve 4týdenních intervalech. V kontrolách se musí pokračovat po celou dobu léčby a po dobu 4 týdnů po úplném ukončení léčby přípravkem [název přípravku] poté každý měsíc po dobu následujících 34 týdnů. Po 12 měsících má být v případě, že během prvního roku nedojde k výskytu neutropenie, kontrola ANC prováděna jednou za 12 týdnů. Po 24 měsících musí být v případě, že během předchozích dvou let nedošlo k výskytu neutropenie, odběr na stanovení ANC prováděn jen jednou ročně. Pokud se během léčby vyskytne lehká neutropenie, která byla následně stabilizována a/nebo odezněla, je třeba hodnotu ANC sledovat jednou měsíčně po celou dobu léčby.

Před zahájením léčby klozapinem je třeba, aby byl u pacientů proveden krevní test (viz „Agranulocytóza“), posouzena anamnéza a aby podstoupili lékařské vyšetření. [...]

Lékaři, kteří přípravek předepisují, musí důsledně dodržovat požadovaná bezpečnostní opatření.

Před zahájením léčby se musí lékaři podle svého nejlepšího vědomí ujistit, že se u pacienta v minulosti nevyskytla nežádoucí hematologická reakce na klozapin, která by vyžadovala ukončení léčby. Lékařské předpisy nemají být vystavovány na období delší, než je interval mezi dvěma kontrolními odběry krve.

Okamžité ukončení léčby přípravkem [název přípravku] je povinné, pokud kdykoli během léčby přípravkem [název přípravku] je počet bílých krvinek nižší než $3\,000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) nebo je hodnota ANC nižší než $1\,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$).

Pacientům, u kterých byla léčba přípravkem [název přípravku] ukončena v důsledku nízkých hodnot počtu bílých krvinek nebo ANC, nesmí být přípravek [název přípravku] znovu podáván.

Při každé návštěvě je třeba pacienta, kterému je přípravek [název přípravku] předepisován, upozornit, že se má okamžitě obrátit na ošetřujícího lékaře, pokud se u něj objeví jakékoli příznaky infekce. Zvláštní pozornost je třeba věnovat příznakům podobným chřipce, jako je horečka nebo bolest v krku, a dalším projevům infekce, které mohou ukazovat na neutropenii. Pacienti a jejich pečovatelé musí být informováni, že v případě výskytu kteréhokoli z těchto příznaků musí být okamžitě vyšetřen krevní obraz. Předepisujícím lékařům se doporučuje vést záznamy o výsledcích vyšetření krve u všech pacientů a učinit veškerá nezbytná opatření, aby v budoucnu u těchto pacientů nebyl přípravek nedopatřením znovu nasazen.

Pacienti s primárními poruchami kostní dřeně v anamnéze mohou být léčeni pouze tehdy, pokud přínosy převyšují rizika. Před zahájením léčby přípravkem [název přípravku] je zapotřebí pečlivé vyšetření hematologem.

Pacientům s benigní etnickou neutropenií je třeba věnovat zvláštní pozornost a jejich léčbu přípravkem [název přípravku] lze zahájit jen se souhlasem hematologa (viz odstavec „Pacienti s benigní etnickou neutropenií“).

Počet bílých krvinek a Kontroly ANC

Počet bílých krvinek a ~~diferenciální~~ krevní obraz musí být proveden do 10 dnů před zahájením léčby přípravkem [název přípravku], aby se zajistilo, že léčivý přípravek bude podáván pouze pacientům s normálním počtem bílých krvinek a ANC (počet bílých krvinek $\geq 3\,500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) a ANC $> 201\,500/\text{mm}^3$ ($12,50 \times 10^9/\text{L}$)). Po zahájení léčby přípravkem [název přípravku] musí být počet bílých krvinek a hodnota ANC kontrolována jednou týdně po dobu prvních 18 týdnů a poté nejméně ve čtyřtýdenních intervalech poté jednou měsíčně po dobu následujících 34 týdnů. Po 12 měsících má být v případě, že během prvního roku nedojde k výskytu neutropenie, kontrola ANC prováděna jednou za 12 týdnů. Po 24 měsících musí být v případě, že během předchozích dvou let nedošlo k výskytu neutropenie, odběr na stanovení ANC prováděn jen jednou ročně. Pokud se během léčby vyskytne lehká neutropenie, která byla následně stabilizována a/nebo odezněla, je třeba hodnotu ANC sledovat jednou měsíčně po celou dobu léčby.

V kontrolách se musí pokračovat po celou dobu léčby, jak je uvedeno výše, a po dobu 4 týdnů po úplném ukončení léčby přípravkem [název přípravku], nebo dokud nedojde k hematologickému zotavení (viz níže „Snížení ~~počtu bílých krvinek~~ / hodnoty ANC“). Při každé návštěvě je třeba pacienta upozornit, aby se v případě jakékoli infekce, horečky, bolesti v krku nebo jiných příznaků podobných chřipce okamžitě obrátil na ošetřujícího lékaře.

~~Počet bílých krvinek a diferenciální krevní obraz~~ musí být proveden ihned, pokud se objeví jakékoli příznaky nebo známky infekce.

Snížení počtu bílých krvinek / hodnoty ANC

Pokud během léčby přípravkem [název přípravku] ~~klesne počet bílých krvinek na hodnotu mezi~~ $3\,500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) a $3\,000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{L}$) ~~nebo klesne ANC na hodnotu mezi~~ $201\,500/\text{mm}^3$ ($12,50 \times 10^9/\text{L}$) a $151\,000/\text{mm}^3$ ($1,01,5 \times 10^9/\text{L}$), musí být hematologické vyšetření prováděno nejméně dvakrát týdně, dokud se ~~počet bílých krvinek a ANC~~ u pacienta nestabilizuje v rozmezí hodnot ~~$3\,000$ – $3\,500/\text{mm}^3$ ($3,0$ – $3,5 \times 10^9/\text{L}$) a~~ $1\,050$ – $152\,000/\text{mm}^3$ ($1,05$ – $12,50 \times 10^9/\text{L}$) nebo vyšších. Po stabilizaci a/nebo obnově normální hladiny musí být kontroly ANC prováděny jednou měsíčně po celou dobu léčby.

Okamžité ukončení léčby přípravkem [název přípravku] je povinné, pokud během léčby přípravkem [název přípravku] ~~je počet bílých krvinek nižší než~~ $3\,000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{L}$) ~~nebo je hodnota ANC nižší než~~ $10\,500/\text{mm}^3$ ($1,05 \times 10^9/\text{L}$).

~~Počet bílých krvinek a diferenciální krevní obraz~~ je poté nutné vyšetřovat denně a pacienty je třeba pečlivě sledovat, zda se u nich neprojeví příznaky podobné chřipce nebo jiné příznaky svědčící o infekci. Doporučuje se potvrdit krevní hodnoty dvěma kontrolami ve dvou po sobě následujících dnech, léčba přípravkem [název přípravku] má být nicméně ukončena již po první kontrole krevního obrazu.

Po ukončení léčby přípravkem [název přípravku] je nutné provádět hematologické kontroly až do úpravy hematologických parametrů.

Tabulka 1. Opatření, která je třeba přijmout v souvislosti s přípravkem [název přípravku] v závislosti na hodnotách ANC u běžné populace

Krevní obraz		Požadované opatření
Počet bílých krvinek / mm ³ (/l)	ANC/mm ³ (/l)	
$\geq 3\,500$ ($\geq 3,5 \times 10^9$)	$\geq 1\,500$ ($\geq 1,5 \times 10^9$)	Pokračujte v léčbě přípravkem [název přípravku].
$3\,000 - 3\,500$ ($3,0 \times 10^9 - 3,5 \times 10^9$)	$1\,050 - 1\,500$ ($1,05 \times 10^9 - 1,5 \times 10^9$)	Pokračujte v léčbě přípravkem [název přípravku] a odebírejte vzorky krve dvakrát týdně, dokud se počet nestabilizuje nebo nezvýší. <u>Po stabilizaci a/nebo obnově normální hladiny kontrolujte jednou měsíčně.</u>
$< 3\,000$ ($< 3,0 \times 10^9$)	$< 1\,050$ ($< 1,05 \times 10^9$)	Okamžitě ukončete léčbu přípravkem [název přípravku] a odebírejte vzorky krve denně, dokud se abnormální hematologické parametry neupraví. Sledujte známky infekce. Přípravek už pacientovi nepodávejte.

Pokud byl přípravek [název přípravku] vysazen a ~~došlo buď k dalšímu poklesu počtu bílých krvinek pod $2\,000/\text{mm}^3$~~

~~($2,0 \times 10^9/\text{l}$), nebo hodnota ANC klesla pod $1\,000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$),~~ léčba tohoto stavu musí probíhat pod vedením zkušeného hematologa.

Pacienti s benigní etnickou neutropenií

U pacientů s potvrzenou benigní etnickou neutropenií je upravenou prahovou hodnotou ANC pro zahájení nebo pokračování léčby klozapinem $\text{ANC} \geq 1\,000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$). Pokud je hodnota ANC mezi 500 a $999/\text{mm}^3$ ($0,5 - 0,9 \times 10^9/\text{l}$), je nutné ANC kontrolovat dvakrát týdně. Pokud ANC klesne pod $500/\text{mm}^3$ ($0,5 \times 10^9/\text{l}$), je třeba léčbu klozapinem ukončit.

Tabulka 2. Opatření, která je třeba přijmout v souvislosti s přípravkem [název přípravku] v závislosti na hodnotách ANC u pacientů s benigní etnickou neutropenií

ANC/mm ³ (/l)	Požadované opatření
$\geq 1\,000$ ($\geq 1,0 \times 10^9$)	Pokračujte v léčbě přípravkem [název přípravku].

500–999 (0,5 x 10 ⁹ – 0,9 x 10 ⁹)	Pokračujte v léčbě přípravkem [název přípravku] a odebírejte vzorky krve dvakrát týdně, dokud se počet nestabilizuje nebo nezvýší. Po stabilizaci a/nebo obnově normální hladiny kontrolujte jednou měsíčně.
< 500 (< 0,5 x 10 ⁹)	Okamžitě ukončete léčbu přípravkem [název přípravku] a odebírejte vzorky krve denně, dokud se abnormální hematologické parametry neupraví. Sledujte známky infekce. Přípravek už pacientovi nepodávejte.

Ukončení léčby z hematologických důvodů

Pacientům, u kterých byla léčba přípravkem [název přípravku] ukončena v důsledku nízkých hodnot počtu bílých krvinek nebo ANC, nesmí být přípravek [název přípravku] znovu podáván.

Předepisujícím lékařům se doporučuje vést záznamy o výsledcích vyšetření krve u všech pacientů a učinit veškerá nezbytná opatření, aby ~~v budoucnu~~ u těchto pacientů nebyl přípravek nedopatřením znovu nasazen. V případě úplného ukončení léčby je třeba pacienty kontrolovat jednou týdně po dobu 4 týdnů.

Ukončení léčby z jiných důvodů

Pacienti, kteří byli léčeni přípravkem [název přípravku] déle než ~~18 týdnů~~ dva roky bez neutropenie v anamnéze a jejichž léčba byla přerušena z jiných důvodů, než je neutropenie, nemusí navázat režimem kontrol každý týden. Místo toho se u nich může pokračovat v režimu, který se uplatňoval před přerušением léčby, a to bez ohledu na délku přerušení (tj. kontroly jednou ročně). V případě úplného ukončení léčby není nutné tyto pacienty kontrolovat každý týden po dobu 4 týdnů.

Pacienti, kteří byli léčeni přípravkem [název přípravku] v rozmezí od 18 týdnů do 2 let nebo déle než 2 roky s lehkou neutropenií v anamnéze, jež nevedla k přerušení léčby, nebo pacienti, u nichž byla léčba přerušena na dobu delší než 3 dny, ale kratší než 4 týdny, mají podstupovat kontrolu počtu bílých krvinek a hodnoty ANC jednou týdně po dobu dalších 6 týdnů. Pokud se neobjeví abnormální hematologické hodnoty, lze pokračovat v kontrolách v intervalech nepřesahujících 4 týdny. Pokud byla léčba přípravkem [název přípravku] přerušena na 4 týdny nebo déle, je nutné provádět kontroly každý týden po dobu následujících 18 týdnů léčby, přičemž je třeba znovu provést titraci dávky (viz bod 4.2 „Dávkování a způsob podání“). V případě úplného ukončení léčby je tyto pacienty třeba kontrolovat každý týden po dobu 4 týdnů.

V tabulce 3 níže je shrnuto sledování hodnoty ANC po přerušení léčby přípravkem [název přípravku].

Tabulka 3. Kontroly hodnoty ANC po obnovení léčby klozapinem po jejím přerušení z jiných důvodů (nikoli hematologických)

<u>Délka léčby před jejím přerušením</u>	<u>Epizody neutropenie před přerušením léčby</u>	<u>Délka přerušení léčby</u>	<u>Doporučené kontroly hodnoty ANC</u>
<u>≥ 2 roky</u>	<u>Ne</u>	<u>Nerelevantní</u>	<u>Režim uplatňovaný před přerušením léčby (tj. kontroly jednou ročně).</u>
<u>≥ 2 roky</u>	<u>Ano</u>	<u>3 dny až < 4 týdny</u>	<u>Každý týden po dobu 6 týdnů. Po uplynutí této doby, pokud se neobjeví abnormální hematologické hodnoty, provádějte kontroly v intervalech nepřekračujících 4 týdny.</u>
<u>> 18 týdnů – 2 roky</u>	<u>Ano/ne</u>	<u>3 dny až < 4 týdny</u>	
<u>≥ 2 roky</u>	<u>Ano</u>	<u>≥ 4 týdny</u>	<u>Jednou týdně po dobu následujících 18 týdnů léčby, poté jednou měsíčně, přičemž je třeba znovu provést titraci dávky.</u>
<u>> 18 týdnů – 2 roky</u>	<u>Ano/ne</u>	<u>≥ 4 týdny</u>	

Další opatření

[...]

Horečka

Během léčby přípravkem [název přípravku] může u pacientů dojít k přechodnému zvýšení teploty nad 38 °C s vrcholem výskytu během prvních tří týdnů léčby. Tato horečka je obvykle benigní. Někdy může být spojena se zvýšením nebo snížením ~~počtu bílých krvinek~~ hodnoty ANC. Pacienty s horečkou je třeba pečlivě vyšetřit, aby se vyloučila možnost základního infekčního onemocnění nebo rozvoje agranulocytózy. Při výskytu vysoké horečky je třeba zvážit možnost výskytu neuroleptického maligního syndromu (NMS). Pokud se diagnóza NMS potvrdí, léčbu přípravkem [název přípravku] je třeba okamžitě ukončit a přijmout vhodná lékařská opatření.

[...]

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

[...]

Jiné

[...]

Při souběžném podávání přípravku [název přípravku] s kyselinou valproovou byly hlášeny vzácné, ale závažné případy epileptických záchvatů, včetně nově vzniklých u pacientů bez epilepsie, a ojedinělé případy deliria. Tyto účinky jsou pravděpodobně důsledkem farmakodynamické interakce, jejíž mechanismus nebyl dosud stanoven.

Souběžná léčba klopazinem a kyselinou valproovou může zvýšit riziko neutropenie. Pokud je nutné souběžné podávání klopazinu s kyselinou valproovou, je nutné pacienta pečlivě sledovat.

[...]

4.8 Nežádoucí účinky

[...]

Krev a lymfatický systém

S léčbou přípravkem [název přípravku] je spojeno riziko rozvoje granulocytopenie a agranulocytózy. I když je agranulocytóza po vysazení léčby obvykle reverzibilní, může vést k sepsi a může být fatální. Vzhledem k tomu, že je nutné okamžitě ukončit léčbu, aby se zabránilo vzniku život ohrožující agranulocytózy, je sledování ~~počtu bílých krvinek~~ hodnoty ANC povinné (viz bod 4.4).

[...]

Příbalová informace

1. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <název přípravku> užívat

[...]

Lékařské kontroly a krevní testy

Než začnete přípravek [název přípravku] užívat, lékař se zeptá na Váš zdravotní stav v minulosti a provede krevní test, aby se ujistil, že máte normální počet bílých krvinek. To je důležité zjistit, protože Vaše tělo potřebuje k boji proti infekcím bílé krvinky.

Je třeba, abyste podstupoval(a) pravidelné krevní testy, a to před zahájením léčby, během léčby a poté, co léčbu přípravkem [název přípravku] ukončíte.

- Lékař Vám sdělí, kdy a kde mají být testy prováděny. Přípravek [název přípravku] lze užívat pouze v případě, že máte normální krevní obraz.

- Přípravek [název přípravku] může způsobit závažné snížení počtu bílých krvinek v krvi (agranulocytózu). Pouze pravidelné krevní testy mohou informovat lékaře, zda u Vás existuje riziko vzniku agranulocytózy (viz bod 4).

- Během prvních 18 týdnů léčby je nutné provádět krevní testy jednou týdně. Poté jsou po dobu následujících 34 týdnů testy nutné nejméně jednou měsíčně.
- Po 12 měsících léčby musí být krevní testy prováděny každých 12 týdnů po dobu jednoho roku a poté jednou ročně, pokud není zjištěn pokles počtu bílých krvinek v krvi.
- Pokud dojde ke snížení počtu bílých krvinek, budete muset léčbu přípravkem [název přípravku] okamžitě ukončit. Vaše bílé krvinky by se pak měly vrátit k normálnímu stavu.
- V případě úplného ukončení léčby z hematologických důvodů (tj. agranulocytózy) nebo v případě monitorování po dobu kratší než 2 roky a/nebo v případě výskytu neutropenie v minulosti, která nevedla k přerušení léčby, budete muset po ukončení léčby přípravkem [název přípravku] podstupovat krevní testy další 4 týdny.

[...]