

CAVE!

Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

8.9.2025

Léčivé přípravky obsahující klozapin: aktualizovaná doporučení pro rutinní sledování krevního obrazu s ohledem na riziko agranulocytózy

Vážená paní doktorko/ vážený pane doktore,

držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících klozapin po dohodě s Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) a Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) by Vás rádi informovali o následujícím:

Shrnutí problematiky

Klozapin zvyšuje riziko neutropenie a agranulocytózy. Pro minimalizaci tohoto rizika je zavedeno pravidelné sledování krevního obrazu. Nové důkazy vedly k aktualizaci stávajících doporučení pro jeho sledování.

Aktualizace prahových hodnot ANC:

- Požadavek na sledování počtu leukocytů (WBC) byl odstraněn, neboť sledování absolutního počtu neutrofilů (ANC) je dostačující
- Prahové hodnoty ANC pro zahájení a pokračování léčby byly upraveny v souladu se standardními definicemi mírné (ANC: 1000–1500/mm³), střední (ANC: 500–999/mm³) a těžké neutropenie (ANC <500/mm³)
- Zahájení léčby klozapinem se doporučuje pouze u pacientů s ANC ≥1500/mm³ (≥1,5x10⁹/l) a u pacientů s potvrzenou benigní etnickou neutropenií (BEN) s ANC ≥1000/mm³ (≥1,0x10⁹/l).

Aktualizace požadavků na monitorování ANC:

- ANC pacienta musí být monitorováno následovně:
 - každý týden po dobu prvních 18 týdnů léčby
 - poté měsíčně po dobu následujících 34 týdnů (tj. až do ukončení prvního roku léčby)
 - pokud se během prvního roku léčby nevyskytla neutropenie, lze monitorování ANC snížit na jednou za 12 týdnů
 - pokud se během prvních dvou let léčby nevyskytla neutropenie, měl by být ANC testován jednou ročně
- Pacienti by měli být při každé konzultaci upozorněni, aby okamžitě kontaktovali svého lékaře, pokud se objeví známky nebo příznaky infekce. V případě takových příznaků musí být monitorování ANC provedeno okamžitě.
- Další monitorování ANC může být zváženo u starších pacientů nebo při současné léčbě kyselinou valproovou, zejména během zahájení léčby.

Opatření, která je třeba provést v závislosti na hodnotách ANC:

- ANC pacientů, u kterých se během léčby vyskytne mírná neutropenie ($1000-1500/\text{mm}^3$), která se následně stabilizuje a/nebo vymizí, by měla být sledována každý měsíc po celou dobu léčby. U pacientů s potvrzenou BEN je práh ANC: $500-1000/\text{mm}^3$ ($0,5-1,0 \times 10^9/\text{l}$)
- Pacienti s ANC $<1000/\text{mm}^3$ ($<1,0 \times 10^9/\text{l}$) musí okamžitě přerušit léčbu a nesmí být klopapinu znovu vystaveni. U pacientů s potvrzeným BEN je prahová hodnota ANC $<500/\text{mm}^3$ ($<0,5 \times 10^9/\text{l}$). Pacienti by měli být sledováni každý týden po dobu 4 týdnů v případě úplného vysazení.

Doporučení pro monitorování ANC při obnovení léčby klopapinem po přerušení léčby z nehematologických důvodů:

- Stabilní pacienti (≥ 2 roky léčby) bez neutropenie mohou pokračovat v předchozím schématu bez ohledu na dobu trvání přerušení
- Pacienti s předchozí neutropenií nebo kratší dobou trvání léčby (>18 týdnů až 2 roky) potřebují po přerušení (≥ 3 dny, ale méně než 4 týdny) pečlivější sledování
- Pacienti, kteří přerušili léčbu na ≥ 4 týdny, vyžadují týdenní sledování a opakovanou titraci bez ohledu na předchozí trvání léčby a předchozí mírnou neutropenii.

Další informace o bezpečnostní otázce a následná doporučení

Klopapin je atypické antipsychotikum indikované u pacientů se schizofrenií rezistentní na léčbu a u pacientů se schizofrenií, kteří mají závažné, neléčitelné neurologické nežádoucí účinky na ostatní antipsychotika. Je také indikován v průběhu Parkinsonovy choroby u pacientů s psychotickými poruchami, u kterých standardní léčba selhala.

Agranulocytóza, známé riziko spojené s užíváním klopapinu, je minimalizována rutinním hematologickým monitorováním, jak je uvedeno v souhrnu údajů o přípravku (SmPC).

V návaznosti na celoevropské přezkoumání rizika neutropenie a agranulocytózy při podávání klopapinu provedené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) byla upravena doporučení pro rutinní monitorování krevního obrazu.

Nové důkazy z vědecké literatury naznačují, že ačkoli se neutropenie vyvolaná klopapinem může objevit kdykoli během léčby, je pozorována převážně během prvního roku, přičemž nejvyšší incidence je v prvních 18 týdnech léčby. Po tomto časovém období incidence klesá a po dvou letech léčby u pacientů bez předchozí epizody neutropenie se postupně snižuje. Velká metaanalýza Myles et al. (*Acta Psychiatr Scand* 2018; 138: 101–109),¹ která zahrnovala údaje ze 108 studií zahrnujících více než 450 000 pacientů vystavených klopapinu, uvádí, že maximální výskyt závažné neutropenie se objevil během prvního měsíce léčby, přičemž 89 % z celkového počtu příhod bylo zaznamenáno do 24 měsíců; po 36 měsících a dále byl zaznamenán pouze mírný nárůst. Incidence neutropenie asociované s klopapinem byla 3,8 % (95% CI: 2,7-5,2 %) a těžké neutropenie 0,9 % (95% CI: 0,7-1,1 %). Podobně velká retrospektivní kohortová studie provedená v Austrálii/na Novém Zélandu (*Lancet Vol. 11 January 2024*)² analyzovala údaje od více než 26 630 pacientů léčených klopapinem v časovém období 32 let (1990-2022). Tato studie zjistila, že u lidí, kteří nebyli dříve vystaveni klopapinu ($n = 15\,973$), byl kumulativní výskyt závažné neutropenie vedoucí k ukončení léčby 0,9 % v 18 týdnech a 1,4 % ve 2 letech. Týdenní incidence závažné neutropenie vedoucí k vysazení dosáhla vrcholu v 9 týdnech (0,128 %) a klesla na klouzavý průměr týdenní incidence 0,001 % za 2 roky.

Tato zjištění potvrzují také analýzy založené na registrech ze Spojeného království a Irska (*Atkin et al. Br J Psychiatry*),³ které vyšetřily více než 6 300 pacientů zařazených do národního monitorovacího systému pro

klozapin, což ukazuje, že maximální výskyt agranulocytózy byl v prvních 6–18 týdnech léčby; obdobné výsledky byly zaznamenány i v registru v Chile (*Mena et al. Int Clin Psychopharmacol* 2019).⁴ Tato studie, založená na údajích z národního registru farmakovigilance mezi více než 5000 lidmi v Chile, kteří začali užívat klozapin, ukázala, že 87,9 % případů závažné neutropenie se vyskytlo v prvních 18 týdnech.

Kromě toho se nyní doporučuje, aby monitorování bylo založeno výhradně na absolutním počtu neutrofilů (ANC), což je v souladu se současnými důkazy, že ANC je specifitější a klinicky relevantnější marker pro hodnocení rizika neutropenie. Proto byl odstraněn požadavek na sledování počtu bílých krvinek (WBC).

Nové prahové hodnoty ANC by měly být zváženy u pacientů obecně, stejně jako u pacientů s benigní etnickou neutropenií (BEN). Užívání klozapinu by mělo být v běžné populaci omezeno na pacienty s počátečním ANC $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$) a u pacientů s benigní etnickou neutropenií (BEN) na pacienty s ANC ≥ 1000 ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$). Snížení prahových hodnot ANC u pacientů s BEN neohrožuje bezpečnost pacienta a pomáhá předcházet zbytečnému přerušení léčby.

Proto budou informace o přípravku pro všechny léčivé přípravky obsahující klozapin aktualizovány tak, aby odrážely upravené prahové hodnoty ANC a četnost sledování rizika agranulocytózy související s klozapinem.

Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL. Podrobnosti o hlášení najdete na: sukl.gov.cz/nezadouciucinky.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 49/48, Praha 10, 100 00, email: farmakovigilance@sukl.gov.cz.

Nežádoucí účinky lze také hlásit na níže uvedené kontakty držitelů rozhodnutí o registraci léčivých přípravků nebo lokálního zástupce držitele:

Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Email pro hlášení nežádoucích účinků	Kontaktní údaje
Viatis Healthcare Limited	Leponex	ProductsafetyCZ@viatis.com	Viatis CZ s.r.o. Evropská 2590/33C 160 00 Praha 6 Email: ProductsafetyCZ@viatis.com
Desitin Arzneimittel GmbH	Clozapin Desitin	desitin@desitin.cz	Desitin Pharma spol. s r.o. Opletalova 25, 110 00 Praha 1

Reference

1. Myles N, Myles H, Xia S, Velké M, Kisely S, Galletly C, Pták R, Siskind D. Metaanalýza zkoumající epidemiologii neutropenie spojené s klozapinem. *Acta Psychiatr Scand*. 2018 srpen; 138(2):101-109. DOI: 10.1111/acps.12898. EPUB 2018 Květen 21. PMID: 29786829.
2. Northwood K, Myles N, Clark SR, Every-Palmer S, Myles H, Kisely S, Warren N, Siskind D. Hodnocení epidemiologie neutropenie spojené s klozapinem u lidí užívajících klozapin v Austrálii a Aotearoa na Novém Zélandu: retrospektivní kohortová studie. *Lancet Psychiatrie*. 2024 leden; 11(1):27-35. DOI: 10.1016/S2215-0366(23)00343-7. EPUB 2023 28. listopadu. PMID: 38040009.
3. Atkin K, Kendall F, Gould D, Freeman H, Liberman J, O'Sullivan D. Neutropenie a agranulocytóza u pacientů užívajících klozapin ve Velké Británii a Irsku. *Br J Psychiatrie*. 1996 říjen; 169(4):483-8. DOI: 10.1192/bjp.169.4.483. Číslo dílu: 8894200.
4. Mena CI, Nachar RA, Crossley NA, González-Valderrama AA. Neutropenie spojená s klozapinem v Latinské Americe: zpráva o výskytu 5380 chilských uživatelů. *Int Clin Psychopharmacol*. 2019 září; 34(5):257-263. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000270. PMID: 31094900.