

10.09.2025. godine

## Pismo zdravstvenim radnicima o revidiranim preporukama za rutinsko praćenje krvne slike radi rizika od agranulocitoze za klozapin

Poštovani,

U suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBiH) i Evropskom agencijom za lijekove (eng. European Medicines Agency, EMA) nosioci dozvola za lijekove FARMALOGIST ALLBIX d.o.o. Bijeljina, Galenika d.o.o, Sandoz d.o.o. i Viatrix BH d.o.o. žele Vas informisati o sljedećem:

### **Sažetak**

**Klozapin povećava rizik od neutropenije i agranulocitoze. Redovno praćenje krvne slike ostaje neophodno kako bi se smanjio ovaj rizik. Novi klinički dokazi doveli su do revidiranih preporuka za praćenje.**

**Revidirani pragovi za apsolutni broj neutrofila (eng. *Absolute Neutrophil Count, ANC*):**

- Praćenje broja leukocita (eng. *White Blood Cell, WBC*) više nije obavezno jer je *ANC* dovoljan pokazatelj.
- Pragovi *ANC*-a za započinjanje i nastavak terapije usklađeni su sa standardnim definicijama:
  - Blaga neutropenija: *ANC* 1000–1500/mm<sup>3</sup>
  - Umjerena neutropenija: *ANC* 500–999/mm<sup>3</sup>
  - Teška neutropenija: *ANC* <500/mm<sup>3</sup>
- Terapija klozapinom se preporučuje samo kod pacijenata s *ANC* ≥1500/mm<sup>3</sup> (≥1.5×10<sup>9</sup>/L), odnosno kod pacijenata s potvrđenim benignim etničkim neutropenijama (BEN) s *ANC* ≥1000/mm<sup>3</sup> (≥1.0×10<sup>9</sup>/L).

**Revidirani zahtjevi za praćenje *ANC*-a:**

- *ANC* se mora pratiti:
  - sedmično tokom prvih 18 sedmica terapije
  - zatim mjesečno narednih 34 sedmice (do kraja prve godine terapije)
  - ako nije bilo neutropenije tokom prve godine, praćenje se može smanjiti na jednom u 12 sedmica
  - ako nije bilo neutropenije tokom prve dvije godine, *ANC* se prati jednom godišnje
- Pacijente treba podsjećati na svakom pregledu da odmah kontaktiraju ljekara ako se pojave znaci ili simptomi infekcije. U tom slučaju, *ANC* se mora odmah analizirati.
- Dodatno praćenje *ANC*-a može se razmotriti kod starijih pacijenata ili onih koji istovremeno koriste valproičnu kiselinu, posebno u početnoj fazi terapije.

### Postupci u zavisnosti od vrijednosti ANC-a:

- Kod pacijenata koji razviju blagu neutropeniju (ANC 1000–1500/mm<sup>3</sup>) koja se stabilizira ili povuče, ANC se prati mjesečno tokom terapije. Kod pacijenata s potvrđenim BEN prag je ANC 500–1000/mm<sup>3</sup> (0.5–1.0×10<sup>9</sup>/L).
- Kod pacijenata s ANC <1000/mm<sup>3</sup> (<1.0×10<sup>9</sup>/L) terapija se mora odmah prekinuti i ne smije se ponovo uvoditi. Kod pacijenata s potvrđenim BEN prag je ANC <500/mm<sup>3</sup> (<0.5×10<sup>9</sup>/L). Pacijenti se prate sedmično tokom 4 sedmice nakon potpunog prekida terapije.

### Preporuke za praćenje ANC-a pri ponovnom uvođenju klozapina nakon prekida terapije iz nehematoloških razloga:

- Stabilni pacijenti (≥2 godine terapije) bez neutropenije mogu nastaviti prethodni režim praćenja, bez obzira na trajanje prekida.
- Pacijenti s prethodnom neutropenijom ili kraćim trajanjem terapije (18 sedmica do 2 godine) zahtijevaju intenzivnije praćenje nakon prekida ≥3 dana, ali kraćeg od 4 sedmice.
- Pacijenti koji su prekinuli terapiju ≥4 sedmice zahtijevaju sedmično praćenje i ponovno titriranje, bez obzira na prethodno trajanje terapije i raniju blagu neutropeniju.

### Dodatne informacije

#### Pozadina sigurnosne zabrinutosti

Klozapin je atipični antipsihotik indiciran za liječenje pacijenata sa shizofrenijom rezistentnom na terapiju, kao i kod pacijenata sa shizofrenijom koji imaju teške, neizlječive neurološke nuspojave na druge antipsihotike. Također je indiciran kod psihotičnih poremećaja koji se javljaju tokom Parkinsonove bolesti, u slučajevima kada standardna terapija nije dala rezultate.

Agranulocitoza, dobro poznat rizik povezan s primjenom klozapina, minimizira se rutinskim hematološkim nadzorom, kako je navedeno u sažetku karakteristika lijeka (SmPC).

Nakon sveobuhvatne revizije na nivou EU koju je provela Evropska agencija za lijekove (EMA), preporuke za rutinski nadzor krvne slike kod pacijenata na klopazinu su revidirane.

Nova naučna saznanja ukazuju da, iako se neutropenija izazvana klopazinom može javiti u bilo kojem trenutku tokom terapije, najčešće se javlja u prvoj godini liječenja, s vršnom incidencijom u prvih 18 sedmica. Nakon tog perioda, učestalost opada, postajući značajno niža nakon dvije godine kod pacijenata bez prethodnih epizoda neutropenije.

Velika metaanaliza koju su proveli Myles i saradnici (*Acta Psychiatr Scand* 2018; 138: 101–109)<sup>1</sup>,

obuhvativši podatke iz 108 studija sa preko 450.000 pacijenata, pokazala je da se vršna incidencija teške neutropenije javlja u prvom mjesecu terapije, pri čemu je 89% svih slučajeva zabilježeno unutar 24 mjeseca, a samo manji porast nakon 36 mjeseci. Ukupna incidencija neutropenije povezana s klozapinom iznosila je 3.8% (95% CI: 2.7–5.2%), dok je teška neutropenija zabilježena u 0.9% slučajeva (95% CI: 0.7–1.1%). Retrospektivna kohortna studija iz Australije i Novog Zelanda (*Lancet*, januar 2024)<sup>2</sup> analizirala je podatke od preko 26.630 pacijenata liječenih klozapinom tokom 32 godine (1990–2022). Kod osoba bez prethodne izloženosti klozapinu (n=15.973), kumulativna incidencija ozbiljne neutropenije koja je dovela do prekida terapije iznosila je 0.9% u 18. sedmici i 1.4% nakon dvije godine. Sedmična incidencija ozbiljne neutropenije bila je najviša u 9. sedmici (0.128%) i opala na prosječnu sedmičnu stopu od 0.001% nakon dvije godine.

Ovi nalazi su potvrđeni analizama iz registara u Ujedinjenom Kraljevstvu i Irskoj (Atkin et al., *Br J Psychiatry*)<sup>3</sup>, koji su obuhvatili preko 6.300 pacijenata u nacionalnom servisu za nadzor klozapina, pokazujući vršnu incidenciju agranulocitoze u prvih 6–18 sedmica terapije. Slični rezultati dolaze iz Čilea (Mena et al., *Int Clin Psychopharmacol* 2019)<sup>4</sup>, gdje je 87.9% slučajeva teške neutropenije zabilježeno u prvih 18 sedmica kod preko 5.000 pacijenata.

Revidirane preporuke za hematološki nadzor

Monitoring se sada zasniva isključivo na apsolutnom broju neutrofila (*ANC*), u skladu s dokazima koji potvrđuju da je *ANC* specifičniji i klinički relevantniji marker za procjenu rizika od neutropenije.

Praćenje broja leukocita (*WBC*) više nije obavezno.

Novi pragovi *ANC* vrijednosti trebaju se razmatrati kako za opću populaciju, tako i za pacijente s benignom etničkom neutropenijom (*BEN*).

Primjena klozapina treba biti ograničena na:

- Opću populaciju: pacijente s početnim *ANC*  $\geq 1500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ )
- Pacijente s *BEN*: pacijente s početnim *ANC*  $\geq 1000/\text{mm}^3$  ( $\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$ )

Snižavanje pragova *ANC* vrijednosti kod pacijenata s *BEN* ne ugrožava sigurnost pacijenta i doprinosi izbjegavanju nepotrebnog prekida terapije.

Informacije o proizvodu za sve lijekove koji sadrže klozapin bit će ažurirane kako bi odražavale nove pragove *ANC* i učestalost monitoringa u kontekstu rizika od agranulocitoze izazvane klozapinom.

### **Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija**

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike

važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH.

Prijava se može dostaviti putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **Kontakt podaci nosioca dozvole**

<b>Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet u BiH</b>	<b>Naziv lijeka</b>	<b>E-mail</b>	<b>Telefon/faks</b>
FARMALOGIST ALLBIX d.o.o. Bijeljina	CLOZAPINE REMEDICA	<a href="mailto:dijana.milanovic@farmalogistallbix.ba">dijana.milanovic@farmalogistallbix.ba</a> <a href="mailto:pharmakovigilance.ba@farmalogistallbix.ba">pharmakovigilance.ba@farmalogistallbix.ba</a>	Tel: 055 416 070 M: 066 775 632
Galenika d.o.o.	NEOZAPIN	<a href="mailto:jovana.vrhovac@galenika.rs.ba">jovana.vrhovac@galenika.rs.ba</a>	Tel: 051 213190 Fax: 051 223191
Sandoz d.o.o.	CLOZAPIN SANDOZ	<a href="mailto:tarik.kaljanac@sandoz.com">tarik.kaljanac@sandoz.com</a> <a href="mailto:patient.safety.bih@sandoz.com">patient.safety.bih@sandoz.com</a>	Tel: 033 295 812 Fax: 033 295 813
Viatrix BH d.o.o.	LEPONEX	<a href="mailto:senita.sarvan@viatrix.com">senita.sarvan@viatrix.com</a> ; <a href="mailto:pv.bosnia.herzegovina@viatrix.com">pv.bosnia.herzegovina@viatrix.com</a>	Tel: 033/725 932 Fax: 033/725 931

#### *Lista literaturnih referenci:*

1. Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Kisely S, Galletly C, Bird R, Siskind D. Meta-analiza koja ispituje epidemiologiju neutropenije povezane s klozapinom. 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 psihijatrija. 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. Neutropenija i agranulocitoza kod pacijenata koji primaju klozapin u Velikoj Britaniji i Irskoj. Br J Psihijatrija. 1996 Oktobar; 169(4):483-8. doi: 10.1192/bjp.169.4.483. PMID: 8894200.
4. Mena CI, Nachar RA, Crossley NA, González-Valderrama AA. Clozapin-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.

S poštovanjem,

Dijana Milanović

Dijana Milanović, Odgovorna osoba za farmakovigilansu za FARMALOGIST ALLBIX d.o.o. Bijeljina



Jovana Vrhovac, Odgovorna osoba za farmakovigilansu za Galenika d.o.o.

Tarik Kaljanac

Tarik Kaljanac, Odgovorna osoba za farmakovigilansu za Sandoz d.o.o.



Senita Sarvan

Senita Sarvan, Odgovorna osoba za farmakovigilansu za Viatris BH d.o.o.

