

15.08.2025

COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

Leponex (Clozapinum): Recomandări revizuite pentru monitorizarea de rutină a hemoleucogramei pentru riscul de agranulocitoză.

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

Compania Viatris Pharma GmbH, Switzerland (Viatris company) de comun acord cu Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale vă informează cu privire la următoarele:

Rezumat

Clozapinum crește riscul de apariție a neutropeniei și agranulocitozei, iar monitorizarea regulată a hemoleucogramei este utilizată în prezent pentru minimizarea acestui risc. Noi dovezi au condus la revizuirea recomandărilor ~~recomandări~~ revizuite de monitorizare.

Limite revizuite pentru NAN:

- Cerința de monitorizare a numărului de leucocite (NL) a fost eliminată, deoarece determinarea numărului absolut de neutrofile (NAN) este suficient.
- Limitele NAN pentru inițierea și continuarea tratamentului au fost modificate în conformitate cu definițiile standard pentru neutropenie ușoară (NAN: 1000–1500/mm³), moderată (NAN: 500–999/mm³) și severă (NAN <500/mm³).
- Inițierea tratamentului cu clozapină este recomandată doar la pacienții cu NAN $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$) și la pacienții cu neutropenie etnică benignă (NEB) confirmată cu NAN $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$).

Cerințe revizuite de monitorizare a NAN:

- NAN al pacientului trebuie monitorizat după cum urmează:
 - săptămânal în primele 18 săptămâni de tratament
 - apoi lunar pentru următoarele 34 de săptămâni (până la finalizarea primului an de tratament)
 - dacă nu a existat antecedente de neutropenie pe parcursul primului an de tratament, monitorizarea NAN poate fi redusă la o dată în 12 săptămâni
 - dacă nu au existat antecedente de neutropenie în primii doi ani de tratament, NAN trebuie monitorizat colectat o dată pe an.
- Pacienților trebuie să li se reamintească la fiecare consultație să contacteze imediat medicul dacă apar semne sau simptome de infecție. În cazul unor astfel de simptome, NAN trebuie determinat imediat.
- Monitorizarea suplimentară a NAN poate fi luată în considerare la pacienții mai în vârstă sau cu tratament concomitent cu acid valproic, în special în perioada de inițiere.

Acțiuni care trebuie întreprinse în funcție de valorile NAN:

- Valori ale NAN care prezintă neutropenie ușoară (1000-1500/mm³) în timpul tratamentului, care ulterior se stabilizează și/sau se remite, trebuie monitorizat lunar pe tot parcursul

tratamentului. Pentru pacienții cu neutropenie etnică benignă (NEB) confirmată, limitele NAN sunt: 500-1000/mm³ (0,5-1,0 x10⁹/L)

- Pacienții cu NAN<1000/mm³ (<1,0x10⁹/L) trebuie să oprească imediat tratamentul și să nu fie reexpuși. Pentru pacienții cu NEB confirmată, pragul este NAN<500/mm³ (<0,5x10⁹/L). Pacienții trebuie monitorizați săptămânal timp de 4 săptămâni în cazul întreruperii complete.

Recomandări pentru monitorizarea NAN la reluarea tratamentului cu clozapină după întreruperea tratamentului din motive non-hematologice:

- Pacienții stabili (≥2 ani de tratament) fără neutropenie își pot relua schema anterioară, indiferent de durata întreruperii.
- Pacienții cu neutropenie anterioară sau cu o durată mai scurtă de tratament (>18 săptămâni - 2 ani) necesită o monitorizare mai atentă după întreruperi ≥3 zile, dar mai puțin de 4 săptămâni.
- Pacienții care au întrerupt tratamentul timp de ≥4 săptămâni necesită monitorizare săptămânală și re-titrare, indiferent de durata anterioară a tratamentului și de neutropenia ușoară anterioară.

Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță

Clozapinum este un medicament antipsihotic atipic indicat la pacienții cu schizofrenie rezistentă la tratament și la pacienții cu schizofrenie care prezintă reacții adverse neurologice severe la alte antipsihotice, incluzând antipsihoticele atipice. De asemenea, clozapinum este utilizată în tulburările psihotice din boala Parkinson, în cazurile în care tratamentul standard a fost inefficace.

Agranulocitoza, un risc bine-cunoscut asociat cu utilizarea clozapinei, este minimizat prin monitorizarea de rutină a hemoleucogramei, așa cum este descris în rezumatul caracteristicilor produsului (RCP).

În urma unei evaluări la nivelul UE, efectuată de Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) privind riscul de neutropenie și agranulocitoză asociat cu clozapinum, au fost revizuite recomandările pentru monitorizarea hemoleucogramei în cazul administrării de clozapină.

Noi dovezi din literatura științifică sugerează că, deși neutropenia indusă de clozapină poate apărea oricând în timpul tratamentului, aceasta se observă cu preponderență în primul an, incidența atingând un nivel înalt în primele 18 săptămâni de tratament. Ulterior, incidența scade, având o creștere mai mică după doi ani de tratament la pacienții fără episod anterior de neutropenie. După acest interval de timp, incidența scade, devenind progresiv mai mică după doi ani de tratament la pacienții fără episod anterior de neutropenie. O meta-analiză amplă realizată de Myles și colab. (*Acta Psychiatr Scand* 2018; 138: 101–109), care a inclus date din 108 studii care au cuprins peste 450.000 de pacienți expuși la clozapină, a raportat că incidența maximă a neutropeniei severe a apărut în prima lună de tratament, 89% din totalul evenimentelor fiind înregistrate la 24 de luni și doar o creștere minoră la 36 de luni și după aceea. Incidența neutropeniei asociate cu clozapinum a fost de 3,8% (ÎI 95%: 2,7-5,2%), iar cea a neutropeniei severe de 0,9% (ÎI 95%: 0,7-1,1%). În mod similar, un studiu de cohortă retrospectiv amplu realizat în Australia/Noua Zeelandă (*Lancet* Vol. 11 ianuarie 2024)² a analizat date de la peste 26.630 de pacienți tratați cu clozapină într-o perioadă de 32 de ani (1990 -2022). Acest studiu a constatat că, la persoanele fără expunere anterioară la clozapină (n=15973), incidența cumulativă a neutropeniei grave care a dus la întreruperea tratamentului a fost de 0,9% la 18 săptămâni și de 1,4% la 2 ani. Rata de incidență săptămânală pentru neutropenia gravă care a dus la întreruperea tratamentului a atins un vârf la 9 săptămâni (0,128%) și a scăzut la o incidență medie săptămânală mobilă de 0,001% la 2 ani.

Aceste constatări sunt, de asemenea, confirmate și de analize bazate pe registrele din Regatul Unit și Irlanda (*Atkin și colab. Br J Psychiatry*)¹, care au examinat peste 6.300 de pacienți într-un serviciu național de monitorizare a clozapinei, arătând că incidența maximă a agranulocitozei a fost în primele 6-18 săptămâni de tratament, precum și dintr-un registru din Chile (*Mena și colab. Int Clin Psychopharmacol* 2019)². Acest studiu, bazat pe date dintr-un registru național de farmacovigilență efectuat pe peste 5000 de persoane din Chile care au început să ia clozapină, a arătat că 87,9% din cazurile de neutropenie severă au apărut în primele 18 săptămâni.

În plus, se recomandă acum ca monitorizarea să se bazeze exclusiv pe numărul absolut de neutrofile (NAN), în conformitate cu dovezile actuale conform cărora NAN este un marker mai specific și mai relevant clinic pentru evaluarea riscului de neutropenie. Prin urmare, cerința monitorizării numărului de leucocite (NL) a fost eliminată.

Noile praguri NAN ar trebui luate în considerare pentru pacienți, în deosebi pentru pacienții cu neutropenie etnică benignă (NEB). Utilizarea clozapinei ar trebui limitată la pacienții cu NAN inițial $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$), iar la pacienții cu neutropenie etnică benignă (NEB) la cei cu NAN ≥ 1000 ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$). Reducerea pragurilor de reacții adverse la medicament (ANC) pentru pacienții cu NEB nu compromite siguranța pacientului și ajută la prevenirea întreruperii inutile a tratamentului.

Prin urmare, informațiile despre produs pentru toate medicamentele care conțin clozapinum vor fi actualizate pentru a reflecta pragurile NAN revizuite și frecvența de monitorizare a riscului de agranulocitoză asociată cu clozapinum.

Raportarea de reacții adverse

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate la medicament către Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând instrumentul de raportare on-line sau descărcarea fișelor de comunicare de pe pagina web al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale www.amdm.gov.md - la secțiunea Medicamente/Raportează reacție adversă (<https://amdm.gov.md/ro/page/raporteaza-o-reactie-adversa>)

sau e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md

Raportând reacțiile adverse puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale

Secția farmacovigilență

Str. Korolenko 2/1, MD-2028,

mun. Chișinău, Republica Moldova

Telefon: 022-884-338

E-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md

Suplimentar reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către persoana responsabilă locală de farmacovigilență a deșinătorului certificatului de înregistrare, la următoarele date de contact:

Tel: 022- 406-408

E-mail: reclamatie@tetis.md