

Clotsapiini: päivitetyt suositukset säännöllisestä verenkuvan seurannasta agranulosytoosin riskin varalta

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen,

Clotsapiinia sisältävien lääkkeiden myyntiluvan haltijat yhdessä Euroopan lääkeviraston (EMA) ja Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean kanssa haluavat tiedottaa seuraavaa:

Yhteenveto

Clotsapiini lisää neutropenian ja agranulosytoosin riskiä. Riskin minimoimiseksi käytössä on säännöllinen verenkuvan seuranta. Uusi näyttö on johtanut seurantasuosituksien päivittämiseen.

Päivitetyt kynnyksarvot absoluuttiselle neutrofiilien määrälle:

- Valkosolujen määrän seurantavaatimus on poistettu, koska absoluuttisen neutrofiilien määrän seuranta riittää
- Hoidon aloittamisen ja jatkamisen absoluuttisen neutrofiilien määrän kynnyksarvoja on muutettu lievän ($1000\text{--}1500/\text{mm}^3$), keskivaikean ($500\text{--}999/\text{mm}^3$) ja vaikean neutropenian ($<500/\text{mm}^3$) standardimääritelmien mukaisesti
- Clotsapiinihoidon aloittamista suositellaan vain potilaille, joiden absoluuttinen neutrofiilien määrä on $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$) sekä potilaille, joilla on vahvistettu hyvänlaatuisen etnisen neutropenia (BEN) ja absoluuttinen neutrofiilien määrä on $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$).

Päivitetyt seurantavaatimukset absoluuttiselle neutrofiilien määrälle:

- Potilaan absoluuttista neutrofiilien määrää on seurattava seuraavasti:
 - viikoittain ensimmäisten 18 hoitoviikon aikana
 - sitten kuukausittain seuraavien 34 viikon ajan (eli ensimmäisen hoitovuoden loppuun asti)
 - jos neutropeniaa ei ole esiintynyt ensimmäisen hoitovuoden aikana, seuranta voidaan vähentää 12 viikon välein tehtäväksi
 - jos neutropeniaa ei ole esiintynyt kahden ensimmäisen hoitovuoden aikana, seuranta voidaan tehdä kerran vuodessa
- Potilaita on muistutettava jokaisella käynnillä ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos infektion merkkejä tai oireita ilmenee. Tällaisten oireiden ilmetessä absoluuttinen neutrofiilien määrä on tarkistettava välittömästi.
- Absoluuttisen neutrofiilien määrän lisäseuranta voidaan harkita erityisesti aloitusvaiheessa iäkkäillä potilailla tai samanaikaista valproaattihoitoa saavilla.

Toimenpiteet absoluuttisen neutrofiilien määrän mukaan:

- Potilaita, joille kehittyy hoidon aikana lievä neutropenia ($1000\text{--}1500/\text{mm}^3$), joka myöhemmin vakiintuu ja/tai korjaantuu, on seurattava kuukausittain koko hoidon ajan. Potilailla, joilla on vahvistettu BEN, absoluuttisen neutrofiilien määrän kynnyks on $500\text{--}1000/\text{mm}^3$ ($0,5\text{--}1,0 \times 10^9/\text{l}$).
- Potilaiden, joiden absoluuttinen neutrofiilien määrä on $<1000/\text{mm}^3$ ($<1,0 \times 10^9/\text{l}$), hoito on lopetettava välittömästi eikä heitä saa altistaa uudelleen. Potilailla, joilla on vahvistettu BEN, absoluuttisen neutrofiilien määrän kynnyks on $<500/\text{mm}^3$ ($<0,5 \times 10^9/\text{l}$). Jos hoito lopetetaan kokonaan, potilaita on seurattava viikoittain 4 viikon ajan hoidon lopettamisesta.

Suositukset absoluuttisen neutrofiilien määrän seurannasta, kun clotsapiinihoitoa jatketaan jälleen muista kuin hematologisista syistä johtuneen keskeytyksen jälkeen:

- Vakaat potilaat (≥ 2 vuotta hoitoa), joilla ei ole neutropeniaa, voivat jatkaa aiempaa aikatauluaan keskeytyksen kestosta riippumatta

- **Potilaat, joilla on aiemmin ollut neutropenia tai lyhyempi hoitoaika (>18 viikkoa - 2 vuotta), tarvitsevat tehostettua seurantaä keskeytyksen jälkeen ≥ 3 päivää, mutta alle 4 viikkoa**
- **Potilaat, joiden hoito keskeytyy ≥ 4 viikoksi tarvitsevat viikoittaista seurantaä ja uudelleen titrausta riippumatta hoidon aiemmasta kestosta ja aiemmasta lievästä neutropeniasta.**

Taustatieto turvallisuushuolesta

Klotsapiini on epätyypillinen psykoosilääke, joka on tarkoitettu hoitoresistenteille skitsofreniapotilaille ja skitsofreniapotilaille, jotka saavat muilla psykoosilääkkeillä vaikeita neurologisia haittavaikutuksia, joita ei voida hoitaa. Se on tarkoitettu myös Parkinsonin taudin aikana esiintyviin psykoottisiin häiriöihin tapauksissa, joissa standardihoito on epäonnistunut.

Klotsapiinin käyttöön liittyvää, hyvin tunnettua, agranulosytoosin riskiä minimoidaan säännöllisellä hematologisella seurannalla, kuten valmisteyhteenvedossa on esitetty.

Euroopan lääkeviraston (EMA) EU:n laajuisen klotsapiinin aiheuttamaa neutropeniaa ja agranulosytoosin riskiä koskeneen selvityksen jälkeen suosituksia on päivitetty.

Tieteellisestä kirjallisuudesta saatu uusi näyttö viittaa siihen, että vaikka klotsapiinin aiheuttamaa neutropeniaa voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana, sitä havaitaan pääasiassa ensimmäisen vuoden aikana, ja ilmaantuvuus on suurimmillaan ensimmäisten 18 hoitoviikon aikana. Tämän ajankohdan jälkeen ilmaantuvuus pienenee ja laskee asteittain kahden vuoden hoidon jälkeen potilailla, joilla ei ole aiemmin ollut neutropeniajaksoa. Suuressa meta-analyysissä (*Acta Psychiatr Scand 2018; 138: 101–109¹*), joka sisälsi tietoja 108 tutkimuksesta, joihin osallistui yli 450 000 klotsapiinille altistunutta potilasta, Myles et al. raportoi vaikean neutropenian ilmaantuvuuden olleen huipussaan ensimmäisen hoitokuukauden aikana, 89 % kaikista tapahtumista kirjattiin 24 kuukauden kohdalla ja vain pieni nousu kirjattiin 36 kuukauden kohdalla ja sen jälkeen. Klotsapiiniin liittyvän neutropenian ilmaantuvuus oli 3,8 % (95 %:n luottamusväli: 2,7–5,2 %) ja vaikean neutropenian 0,9 % (95 %:n luottamusväli: 0,7–1,1 %). Vastaavasti Australiassa/Uudessa-Seelannissa tehdyssä laajassa retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa (*Lancet Vol 11. tammikuu 2024²*) analysoitiin yli 26 630 klotsapiinilla hoidetun potilaan tietoja 32 vuoden ajanjaksolla (1990–2022). Tässä tutkimuksessa havaittiin, että potilailla, jotka eivät olleet aiemmin altistuneet klotsapiinille (n = 15 973), hoidon lopettamiseen johtaneen vakavan neutropenian kumulatiivinen ilmaantuvuus oli 0,9 % 18 viikon kohdalla ja 1,4 % 2 vuoden kohdalla. Lopettamiseen johtaneen vakavan neutropenian viikoittainen ilmaantuvuus oli huipussaan 9 viikolla (0,128 %) ja viikottaisen ilmaantuvuuden liukuva keskiarvo laski 0,001 %:n 2 vuodessa.

Näitä havaintoja tukevat myös Isossa-Britanniassa ja Irlannissa tehdyt rekisteripohjaiset analyysit (*Atkin et al. Br J Psychiatry³*), joissa tutkittiin yli 6 300 potilasta kansallisessa klotsapiinin seurantapalvelussa ja jotka osoittivat, että agranulosytoosin huippuilmaantuvuus oli ensimmäisten 6–18 hoitoviikon aikana, ja analyysit Chilessä tehdystä rekisteristä (*Mena et al. Int Clin Psychopharmacol 2019⁴*). Tämä tutkimus, joka perustui yli 5 000 klotsapiinihoidon aloittaneen chileläisen lääketurvarekisterin tietoihin, osoitti, että 87,9 % vakavista neutropeniatapauksista tapahtui ensimmäisten 18 viikon aikana.

Lisäksi seurannan suositellaan nyt perustuvan yksinomaan absoluuttiseen neutrofiilimäärään, mikä vastaa nykyistä näyttöä siitä, että neutrofiilien absoluuttinen määrä on spesifimpi ja kliinisesti

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.

merkittävämpi tekijä neutropeniariskin arvioinnissa. Tästä syystä vaatimus valkosolujen määrän seurannasta on poistettu.

Uusia absoluuttisen neutrofiilimäärän kynnsarvoja on harkittava potilaille yleensä sekä potilaille, joilla on BEN. Yleisväestössä klotsapiinin käyttö tulee rajoittaa potilaisiin, joiden absoluuttinen neutrofiilien määrä hoidon alkaessa on $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$), ja potilaisiin, joilla on BEN vain, jos absoluuttinen neutrofiilien määrä on ≥ 1000 ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$). BEN-potilaiden absoluuttisen neutrofiilien määrän kynnsarvojen alentaminen ei vaaranna potilasturvallisuutta ja auttaa estämään tarpeettomia hoidon keskeyttämisä.

Kaikkien klotsapiinia sisältävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot tullaan päivittämään vastaamaan päivitettyjä absoluuttisen neutrofiilimäärän kynnsarvoja ja klotsapiiniin liittyvän agranulosytoosin riskin seurantatiheyttä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista kansallisen raportointijärjestelmän mukaisesti ja ilmoittamaan eränumero, jos sellainen on saatavilla.

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

Myyntiluvan haltijoiden yhteystiedot

Myyntiluvan haltija	Tuote	Yrityksen yhteystiedot
Viatri Oy	Leponex	@: infofi@viatri.com puh. 020 720 9555
Orion Corporation	Froidir	@: medical.questions@orionpharma.com pharmacovigilance@orionpharma.com puh. 010 4261
Accord Healthcare B.V	Clozapine Accord	@: ra_finland@accord-healthcare.com puh: 010 231 4180
Stada Arzneimittel AG	Clozapine Stada	@: quality@stada.fi puh: 020 7416 888