



Vēstule veselības aprūpes speciālistam

Klozapīns: pārskatīti regulāras asins ainas kontroles ieteikumi attiecībā uz agranulocitozes risku

Cien. veselības aprūpes speciālist!

Reģistrācijas apliecības īpašnieki *Viatrix SIA (Latvija)* un *Accord Healthcare B.V (Nīderlande)*, vienojoties ar Eiropas Zāļu aģentūru un Zāļu valsts aģentūru vēlas Jūs informēt par tālākminēto:

Kopsavilkums

Klozapīns palielina neitropēnijas un agranulocitozes risku, tāpēc, lai mazinātu šo risku, ieviesta regulāra asins ainas kontrole. Jauni pierādījumi ir ļāvuši pārskatīt kontroles ieteikumus.

Pārskatīti absolūto neitrofilo leukocītu skaita (ANLS) sliekšņi:

- Prasība kontrolēt leukocītu skaitu ir atcelta, jo ANLS ir pietiekams rādītājs
- ANLS sliekšņi ārstēšanas uzsākšanai un turpināšanai ir grozīti saskaņā ar neitropēnijas standarta definīcijām - viegla (ANLS 1000–1500/mm³), vidēji smaga (ANLS 500-999/mm³) un smaga neitropēnija (ANLS <500/mm³)
- Klozapīna lietošanas uzsākšana ir ieteicama tikai pacientiem ar ANLS $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$) un pacientiem ar apstiprinātu labdabīgu etnisko neitropēniju (LEN) ar ANLS $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$).

Pārskatītas ANLS kontroles prasības:

- Pacienta ANLS jākontrolē šādi:
 - reizi nedēļā pirmajās 18 ārstēšanas nedēļās
 - pēc tam reizi mēnesī nākamās 34 nedēļas (t.i., līdz pirmā ārstēšanas gada beigām)
 - ja pirmajā ārstēšanas gadā nav bijusi neitropēnija, ANLS kontroles biežumu var samazināt līdz vienai reizei 12 nedēļās
 - ja pirmajos divos ārstēšanas gados nav bijusi neitropēnija, ANLS jākontrolē reizi gadā
- Katrā konsultācijā pacientiem jāatgādina par nepieciešamību nekavējoties sazināties ar ārstējošo ārstu, ja rodas infekcijas pazīmes vai simptomi. Šādu simptomu gadījumā ANLS kontrole jāveic nekavējoties
- Gados vecākiem pacientiem vai pacientiem, kas vienlaicīgi saņem ārstēšanu ar valproiskābi, var apsvērt papildu ANLS kontroli, īpaši ārstēšanas uzsākšanas periodā.

Darbības, kas jāveic atkarībā no ANLS vērtībām:

- Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā rodas viegla neitropēnija (1000-1500/mm³), kas pēc tam stabilizējas un/vai izzūd, ANLS jākontrolē katru mēnesi visā ārstēšanas laikā. Pacientiem ar apstiprinātu LEN ANLS sliekšnis ir 500-1000/mm³ ($0,5\text{--}1,0 \times 10^9/\text{l}$)

- Pacienti ar ANLS $<1000/\text{mm}^3$ ($<1,0 \times 10^9/\text{l}$) ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc un to nedrīkst atsākt. Pacienti ar apstiprinātu LEN ANLS sliekšnis ir $<500/\text{mm}^3$ ($<0,5 \times 10^9/\text{l}$). Pacienti jāuzrauga reizi nedēļā 4 nedēļas, ja ārstēšana tiek pilnībā pārtraukta.

Ieteikumi ANLS kontrolei, atsākot klozapīna lietošanu pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar hematoloģiju nesaistītu iemeslu dēļ:

- Stabili pacienti (≥ 2 gadi ārstēšanas) bez neitropēnijas var atsākt iepriekšējo shēmu neatkarīgi no pārtraukuma ilguma
- Pacienti ar iepriekšēju neitropēniju vai īsāku ārstēšanas ilgumu (>18 nedēļas-2 gadi) ir nepieciešama ciešāka novērošana, ja ārstēšana pārtraukta ≥ 3 dienas, bet mazāk nekā 4 nedēļas
- Pacienti, kuri pārtraukuši ārstēšanu uz ≥ 4 nedēļām, nepieciešama uzraudzība katru nedēļu un atkārtota titrēšana neatkarīgi no iepriekšējā ārstēšanas ilguma un vieglas neitropēnijas anamnēzē.

Sīkāka informācija par drošuma apsvērumiem un rekomendācijām

Klozapīns ir atipisks antipsihotisks līdzeklis, kas indicēts pret terapiju rezistentas šizofrēnijas ārstēšanai, kā arī šizofrēnijas ārstēšanai gadījumos, kad pacientiem citi antipsihotiski līdzekļi, tostarp citi atipiski antipsihotiski līdzekļi izraisa smagas, neārstējamas neiroloģiskas blaknes. Klozapīna lietošana ir arī indicēta Parkinsona slimības laikā sastopamu psihotisku traucējumu ārstēšanai, kad standarta ārstēšana ir bijusi neveiksmīga.

Agranulocitoze, labi zināms risks, kas saistīts ar klozapīna lietošanu, tiek mazināts, veicot regulāru hematoloģisko uzraudzību, kā norādīts zāļu aprakstā. Pēc Eiropas Zāļu aģentūras (EZA) veiktās ES mēroga pārskatīšanas par neitropēnijas un agranulocitozes risku, lietojot klozapīnu, ir pārskatīti ieteikumi par regulāru asins ainas uzraudzību.

Jauni pierādījumi zinātniskajā literatūrā liecina, ka, lai gan klozapīna izraisīta neitropēnija var rasties jebkurā ārstēšanas brīdī, tā galvenokārt tiek novērota pirmajā gadā, sastopamībai sasniedzot maksimumu pirmajās 18 ārstēšanas nedēļās. Pēc tam pacientiem bez iepriekšējas neitropēnijas epizodes sastopamība pakāpeniski samazinās pēc divus gadus ilgas ārstēšanas.

Dati no Myles et al.¹ veiktās lielās metaanalīzes, kas ietvēra datus no 108 pētījumiem ar vairāk nekā 450 000 pacientu, kas lietoja klozapīnu, parādīja, ka smagas neitropēnijas sastopamība sasniedza maksimumu pirmajā ārstēšanas mēnesī, 89% no kopējiem gadījumiem reģistrēti pēc 24 mēnešiem un tikai neliels pieaugums pēc 36 mēnešiem un vēlāk. Ar klozapīnu saistītās neitropēnijas sastopamība bija 3,8% (95% TI: 2,7-5,2%) un smagas neitropēnijas - 0,9% (95% TI: 0,7-1,1%). Līdzīgi lielā retrospektīvā kohortas pētījumā, kas tika veikts Austrālijā/Jaunzēlandē,² tika analizēti dati par vairāk nekā 26 630 ar klozapīnu ārstētiem pacientiem 32 gadu periodā (1990-2022). Šajā pētījumā tika konstatēts, ka cilvēkiem, kuri iepriekš nebija lietojuši klozapīnu ($n = 15\,973$), nopietnas neitropēnijas, kas izraisīja ārstēšanas pārtraukšanu, kumulatīvā sastopamība bija 0,9% pēc 18 nedēļām un 1,4% pēc 2 gadiem. Nopietnas neitropēnijas, kas izraisīja zāļu lietošanas pārtraukšanu, sastopamības biežums nedēļā sasniedza maksimumu 9 nedēļās (0,128%) un pēc 2 gadiem samazinājās līdz slīdošajam vidējam nedēļas sastopamības līmenim 0,001%.

Šos atklājumus apstiprina Apvienotās Karalistes un Īrijas reģistra analīzes,³ kas pārbaudīja vairāk nekā 6300 pacientus valsts klozapīna uzraudzības programmā, uzrādot maksimālo agranulocitozes sastopamību pirmajās 6–18 ārstēšanas nedēļās. Tāpat arī Čīles valsts farmakovigilances reģistra pētījums, kurā analizēti dati par vairāk nekā 5000 cilvēkiem, kuri uzsākuši klozapīna lietošanu, konstatēja, ka 87,9% smagu neitropēnijas gadījumu notika pirmajās 18 nedēļās.⁴

Turklāt tagad tiek ieteikts monitoringu balstīt vienīgi uz ANLS, jo saskaņā ar jaunākajiem pierādījumiem, ANLS ir specifiskāks un klīniski nozīmīgāks marķieris neitropēnijas riska novērtēšanai. Tādēļ prasība kontrolēt leikocītu skaitu ir atcelta.

Jauni ANLS sliekšņi jāapsver gan pacientiem kopumā, gan arī pacientiem ar LEN. Klozapīna lietošana vispārējā populācijā jāierobežo līdz pacientiem ar sākotnējo ANLS $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$) un pacientiem ar LEN ar ANLS ≥ 1000 ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$). ANLS sliekšņa pazemināšana pacientiem ar LEN neapdraud pacientu drošību un palīdz novērst nevajadzīgu ārstēšanas pārtraukšanu.

Visu klozapīnu saturošu zāļu informācija tiks atjaunināta, lai atspoguļotu ar klozapīnu saistītās agranulocitozes riska uzraudzības biežumu un pārskatītos ANLS sliekšņus ārstēšanas uzsākšanai un turpināšanai.

Ziņošana par blakusparādībām

Atgādinām, ka saskaņā ar Farmakovigilances kārtību Latvijā ārstniecības personām un farmaceitiem jāziņo par novērotām iespējamām zāļu blaknēm Zāļu valsts aģentūrai (ZVA) elektroniski ZVA tīmekļa vietnē www.zva.gov.lv, klikšķinot uz izvēlnes “Ziņot par zāļu blaknēm, negadījumiem ar ierīcēm, biovigilanci” un zem “Veselības aprūpes speciālistiem” izvēloties “Ziņot par zāļu blaknēm” vai skenējot zemāk attēloto QR kodu. Papildinformācijas nepieciešamības gadījumā jāsazinās ar ZVA pa tālr.: 67078438.



Uzņēmumu kontaktinformācija

Papildu informācijas iegūšanai, lūdzu, sazinieties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieku:

Zālēm Leponex 25 mg, 50 mg vai 100 mg tabletes	Viatrix SIA	pv.baltics@viatrix.com +371 67605580
Zālēm Clozapine Accord 25 mg vai 100 mg tabletes	Accord Healthcare B.V	pvlatvia@centralpharma.lv +371 67450497

Iesaistīto reģistrācijas apliecības īpašnieku vārdā

Maija Gaide

Zāļu drošuma vadītāja Baltijas valstīs, Viatrix SIA



Literatūras atsauču saraksts

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.