



8. september 2025

Klózapín: Endurskoðun á ráðleggingum um reglubundið eftirlit með mælingu blóðkorna vegna hættu á kyrningaleysi

Ágæti heilbrigðisstarfsmaður,

Markaðsleyfishafar lyfja sem innihalda klózapín vilja, í samráði við Lyfjastofnun og Lyfjastofnun Evrópu, koma eftirfarandi upplýsingum á framfæri:

Samantekt

Klózapín eykur áhættu á daufkyrningafæð og kyrningaleysi. Til að lágmarka þessa áhættu er í gildi reglubundið eftirlit með mælingum á fjölda blóðkorna. Ráðleggingar um eftirlit hafa verið endurskoðaðar í ljósi nýrra gagna.

Endurskoðuð viðmiðunarmörk um heildarfjölda daufkyrninga (Absolute Neutrophil Count [ANC]):

- Ekki er lengur gerð krafa um eftirlit með mælingum á heildarfjölda hvíttra blóðkorna (White Blood Cell, WBC) þar sem mæling á heildarfjölda daufkyrninga er talin nægjanleg.
- Viðmiðunarmörk um heildarfjölda daufkyrninga fyrir upphaf og áframhaldandi meðferð hafa verið aðlöguð að stöðluðum skilgreiningum um væga (heildarfjöldi daufkyrninga: $1.000\text{--}1.500/\text{mm}^3$), miðlungsmikla (heildarfjöldi daufkyrninga: $500\text{--}999/\text{mm}^3$) og alvarlega daufkyrningafæð (heildarfjöldi daufkyrninga $<500/\text{mm}^3$).
- Aðeins er ráðlagt að hefja meðferð með klózapíni hjá sjúklingum þar sem heildarfjöldi daufkyrninga er $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$). Hjá sjúklingum með staðfesta góðkynja kynþáttabundna daufkyrningafæð (Benign Ethnic Neutropenia, BEN) ætti að miða við að heildarfjöldi daufkyrninga sé $\geq 1.000/\text{mm}^3$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$).

Endurskoðaðar kröfur um eftirlit með mælingum á heildarfjölda daufkyrninga:

- Eftirlit með heildarfjölda daufkyrninga hjá sjúklingum skal vera eins og hér segir:
 - vikulegt eftirlit fyrstu 18 vikur í meðferð
 - síðan á mánaðar fresti næstu 34 vikurnar (þ.e. þangað til fyrsta ári í meðferð lýkur)
 - ef engin sjúkrasaga er um daufkyrningafæð á fyrsta ári í meðferð má draga úr eftirliti sem fer þá fram á tólf vikna fresti
 - ef engin sjúkrasaga er um daufkyrningafæð fyrstu tvö ár í meðferð skal mæla heildarfjölda daufkyrninga einu sinni á ári
- Við hvert viðtal skal minna sjúkling á að hafa strax samband við lækinn ef einhvers konar sýking byrjar að gera vart við sig. Í slíkum tilvikum þarf að mæla heildarfjölda daufkyrninga tafarlaust.
- Íhuga má að bæta við mælingu á heildarfjölda daufkyrninga hjá eldri sjúklingum og þegar klózapín er gefið samhliða valproínsýru, einkum í upphafi meðferðar.

Aðgerðir sem grípa skal til miðað við mismunandi heildarfjölda daufkyrninga:

- Ef heildarfjöldi daufkyrninga hjá sjúklingum með væga daufkyrningafæð ($1.000\text{--}1.500/\text{mm}^3$) helst stöðugur og/eða gengur til baka á meðferðartímanum skal framkvæma mánaðarlegar mælingar þangað til meðferð lýkur. Hjá sjúklingum með

staðfesta góðkynja kynþáttabundna daufkyrningafæð ættu viðmiðunarmörk á heildarfjölda daufkyrninga að vera 500-1.000/mm³ (0,5-1,0 x10⁹/L)

- **Stöðva skal meðferð tafarlaust hjá sjúklingum þar sem heildarfjöldi daufkyrninga er <1.000/mm³ (<1,0x10⁹/L) og ekki skal hefja meðferð að nýju. Hjá sjúklingum með staðfesta góðkynja kynþáttabundna daufkyrningafæð miðast heildarfjöldi daufkyrninga við <500/mm³ (<0,5x10⁹/L). Hafa skal vikulegt eftirlit með sjúklingum í fjórar vikur ef meðferð er endanlega hætt.**

Ráðleggingar um eftirlit með heildarfjölda daufkyrninga þegar meðferð með klózapíni hefst að nýju í kjölfar meðferðarrofs sem ekki tengist blóðröskun:

- Eftirlit með sjúklingum sem voru stöðugir (≥ 2 ár í meðferð) og ekki með daufkyrningafæð skal vera með sama hætti og áður, án tillits til lengdar meðferðarrofs
- Auka þarf eftirlit eftir meðferðarrof hjá þeim sjúklingum sem eru með sögu um daufkyrningafæð eða hafa verið í meðferð í skemmri tíma (>18 vikur-2 ár). Þetta á við þegar meðferðarrof hefur varað ≥ 3 daga og <4 vikur
- Hafa þarf vikulegt eftirlit og endurstilla skammta hjá sjúklingum þar sem meðferðarrof var ≥ 4 vikur, án tillits til sögu um væga daufkyrningafæð eða tímalengd fyrri meðferðar.

Uppruni öryggisupplýsinga

Klózapín er óhefðbundið geðrofslyf sem ætlað er til meðferðar hjá sjúklingum með geðklofa sem svara ekki meðferð og hjá sjúklingum með geðklofa sem fá alvarlegar taugatengdar aukaverkanir, sem ekki er hægt að meðhöndla, við notkun annarra geðrofslyfja. Einnig er það ætlað til notkunar við geðrofsröskunum sem koma fram í Parkinsonsveiki, í þeim tilvikum sem hefðbundin meðferð hefur ekki virkað.

Kyrningaleysi er vel þekkt áhætta tengd meðferð með klózapíni. Hægt er að lágmarka þessa áhættu með reglulegum mælingum á blóðkornum líkt og kemur fram í samantekt á eiginleikum lyfsins (SmPC).

Í kjölfar samevrópskar úttektar sem Lyfjastofnun Evrópu (EMA) framkvæmdi á áhættu á daufkyrningafæð og kyrningaleysi í tengslum við klózapín, hafa ráðleggingar um reglubundið eftirlit með mælingu blóðkorna verið endurskoðaðar.

Ný gögn úr vísindaritum benda til þess að þó svo að daufkyrningafæð af völdum klózapíns geti komið fram hvenær sem er á meðferðartímanum þá verði hennar einkum vart á fyrsta ári meðferðar og ná tíðni tilfella hámarki á fyrstu 18 vikum meðferðar. Eftir það fækkar tilfellum og verða þau sífellt færri eftir tvö ár í meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa sögu um daufkyrningafæð. Myles og félagar (Acta Psychiatr Scand 2018: 138: 101-109)¹ gerðu stóra safngreiningu á gögnum úr 108 rannsóknnum sem náðu til rúmlega 450.000 sjúklinga sem höfðu fengið klózapín. Samkvæmt greiningunni var tíðni alvarlegrar daufkyrningafæðar hæst á fyrsta mánuði meðferðar, 89% tilfella voru skráð á fyrstu 24 mánuðum í meðferð og aðeins varð minniháttar aukning eftir 36 mánaða meðferð og þar á eftir. Tíðni daufkyrningafæðar sem tengdist klózapíni var 3,8% (95% öryggisbil: 2,7-5,2%) og tíðni alvarlegrar daufkyrningafæðar var 0,9% (95% öryggisbil: 0,7-1,1%). Sambærilega niðurstöðu má sjá í stórrí afturvirkri hóprannsókn sem gerð var í Ástralíu/Nýja Sjálandi (Lancet 2024: 11:27-35)² þar sem gögn rúmlega 26.630 sjúklinga sem höfðu fengið klózapín yfir 32 ára tímabil (1990-2022) voru greind. Rannsóknin leiddi í ljós að hjá einstaklingum sem höfðu ekki áður fengið klózapín ($n = 15.973$) var uppsafnað nýgengi alvarlegrar daufkyrningafæðar sem leiddi til stöðvunar á meðferð 0,9% eftir 18 vikur og 1,4% eftir tvö ár. Vikulegt nýgengishlutfall alvarlegrar daufkyrningafæðar sem leiddi til þess að meðferð var hætt náði hámarki eftir 9 vikur (0,128%) og lækkaði svo niður í 0,001%, sem er meðaltal vikulegrar tíðni, eftir 2 ár.

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 ág;138(2):101-109. doi: 10.1111/acps.12898. Epub 2018 maí 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 nóv. 28. PMID: 38040009.

Þessar niðurstöður eru einnig studdar af greiningum á skráningum í Bretlandi og Írlandi (Atkin og fél. Br J Psychiatry)³ sem náði til rúmlega 6.300 sjúklinga sem voru í landsbundnu eftirliti vegna notkunar klózapíns en hæsta tíðni kyrningaleysis greindist á fyrstu 6-18 vikum meðferðar. Niðurstöðurnar eru einnig studdar af rannsókn í Chile (Mena og fél. Int Clin Psychopharmacol 2019)⁴ sem byggði á gögnum úr þarlandum lyfjagátarskráningum rúmlega 5.000 einstaklinga sem byrjuðu að taka klózapín, og leiddi í ljós að 87,9% tilvika alvarlegrar daufkyrningafæðar kom fram á fyrstu átján vikum meðferðar.

Mælt er með því að eftirlit byggist einungis á mælingu á heildarfjölda daufkyrninga, sem er í samræmi við nýjustu rannsóknarniðurstöður um að slík mæling sé sértækari og klínískt marktækari til að meta áhættu á daufkyrningafæð. Því hefur krafan um eftirlit með mælingu á fjölda hvíttra blóðkorna verið felld úr gildi.

Íhuga ætti að setja ný viðmiðunarmörk fyrir heildarfjölda daufkyrninga fyrir sjúklinga almennt og einnig fyrir þá sem eru með staðfesta góðkynja kynþáttabundna daufkyrningafæð. Notkun klózapíns í almennu þýði ætti að miðast við sjúklinga með heildarfjölda daufkyrninga $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$). Hjá sjúklingum með staðfesta góðkynja kynþáttabundna daufkyrningafæð ætti notkun lyfsins að miða við þá sem eru með heildarfjölda daufkyrninga $\geq 1.000/\text{mm}^3$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$). Lækkun viðmiðunarmarkanna fyrir síðarnefnda hópinn skerðir ekki öryggi sjúklinga en dregur úr hættu á að meðferð sé stöðvuð að óþörfu.

Af þessum sökum verður upplýsingum um öll lyf sem innihalda klózapín breytt þannig að þær endurspegli uppfærð viðmiðunarmörk um heildarfjölda daufkyrninga og breytta eftirlitstíðni í tengslum við áhættu á kyrningaleysi við notkun klózapíns.

Tilkynning aukaverkana

Heilbrigðisstarfsmenn eru minntir á skyldur sínar til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Tilgreinið lotunúmer ef það er til staðar. Hægt er að tilkynna til Lyfjastofnunar: <http://www.lyfjastofnun.is> eða í gegnum eyðublað (Tilkynning um aukaverkun) sem er að finna í Sögu.

Bréfið er sent til geðlækna, taugalækna, blóðsjúkdómalækna og heimilislækna. Viðtakendur eru hvattir til að láta aðra heilbrigðisstarfsmenn vita um innihald upplýsinganna eftir því sem við á.

Tengiliðir

Vinsamlegast hafið samband við umboðsaðila ef spurningar vakna eða frekari upplýsinga er óskað:

Markaðsleyfishafi/umboðsaðili	Heiti lyfs	Netfang	Sími
MAH: Viatris ApS Representative in Iceland: Icepharma	Leponex (ATH – ekki á markaði á Íslandi)	infodk@viatris.com	+45 28116932
MAH: Actavis Group PTC Representative in Iceland: Teva Pharma Iceland	Clozapine Actavis	Lyfjagat@teva.is	+354 550 3300
MAH: Medical ehf. Representative. LYFIS/Icepharma	Clozapin Medical	lyfis@lyfis.is	+354 540 8000

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 okt;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 sept;34(5):257-263. doi: 10.1097/YIC.0000000000000270. PMID: 31094900.

Í samræmi við gildandi persónuverndarlög vilja markaðsleyfishafar upplýsa um eftirfarandi varðandi meðferð persónuupplýsinga í tengslum við dreifingu öryggisupplýsinga:

Markaðsleyfishöfum lyfja, er skylt samkvæmt lögum að láta heilbrigðisstarfsmönnum í té upplýsingar er varðar öryggi lyfja (hér eftir nefnt "öryggisupplýsingar"). Áður en tilteknum öryggisupplýsingum er dreift ber markaðsleyfishafa að leggja fram dreifingaráætlun fyrir lyfjafirvöld til skoðunar og samþykktar. Slíkar upplýsingar til lyfjafirvalda þurfa að innihalda almennar persónuupplýsingar um viðtakendur, s.s. nafn viðtakanda og heimilisfang starfsstöðvar viðtakanda.*

Til að geta uppfyllt ofangreindar skyldur munu umboðsaðilar Viatris Aps, Actavis Group PTC og Medical ehf, halda skrá yfir viðtakendur. Persónuupplýsingarnar eru varðveittar á meðan það lyf sem öryggisupplýsingarnar varða er á markaði og svo lengi eftir það sem lög og reglur kveða á um. Upplýsingarnar eru hvergi gerðar opinberar. Öll vinnsla persónuupplýsinga fer að öðru leyti fram í samræmi við meginreglur laga nr. 90/2018 um persónuvernd og vinnslu persónuupplýsinga.

Frekari fyrirspurnum má beina á netföng ofangreindra markaðsleyfishafa.

** Tilskipun Evrópusambandsins 2001/83/EC um lyf fyrir menn, grein 21a*