

8. september 2025

Klozapin: uppdaterade rekommendationer för regelbunden kontroll av blodstatus avseende risk för agranulocytos

Till hälso- och sjukvårdspersonal,

Innehavare av godkännande för försäljning för läkemedel som innehåller klozapin vill tillsammans med Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea informera om följande:

Sammanfattning

Klozapin ökar risken för neutropeni och agranulocytos. För att minimera risken används regelbunden kontroll av blodstatus. Ny evidens har lett till en uppdatering av kontrollrekommendationerna.

Uppdaterade tröskelvärden för det absoluta neutrofilantal:

- Kravet på kontroll av antalet vita blodkroppar har slopats eftersom det räcker med kontroll av det absoluta neutrofiltalet
- Tröskelvärdena för absolut neutrofilantal för att påbörja och fortsätta behandling har justerats enligt standarddefinitionerna för lindrig ($1\ 000\text{--}1\ 500/\text{mm}^3$), måttlig ($500\text{--}999/\text{mm}^3$) och svår neutropeni ($<500/\text{mm}^3$)
- Insättning av behandling med klozapin rekommenderas endast för patienter med absolut neutrofilantal $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$) samt för patienter med bekräftad benign etnisk neutropeni (BEN) och absolut neutrofilantal $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$).

Uppdaterade kontrollkrav för absolut neutrofilantal:

- Patientens absoluta neutrofilantal ska kontrolleras enligt följande:
 - en gång i veckan under de första 18 behandlingsveckorna
 - sedan en gång i månaden under de följande 34 veckorna (det vill säga fram till slutet av det första behandlingsåret)
 - om ingen neutropeni har förekommit under det första behandlingsåret kan frekvensen för kontrollerna minskas till var 12:e vecka
 - om ingen neutropeni har förekommit under de två första behandlingsåren kan kontrollen göras en gång per år.
- Patienterna ska vid varje besök påminnas om att omedelbart kontakta läkare om tecken eller symtom på infektion uppkommer. Vid sådana symtom ska absolut neutrofilantal kontrolleras omedelbart.
- Ytterligare kontroller av absolut neutrofilantal kan övervägas, särskilt i insättningsfasen hos äldre patienter eller hos patienter som samtidigt behandlas med valproat.

Åtgärder enligt värden för absolut neutrofilantal:

- Patienter som utvecklar lindrig neutropeni ($1\ 000\text{--}1\ 500/\text{mm}^3$) under behandlingen, som senare stabiliseras och/eller förbättras, ska kontrolleras en gång i månaden under hela behandlingen. Hos patienter med bekräftad BEN är tröskelvärdet för absolut neutrofilantal $500\text{--}1\ 000/\text{mm}^3$ ($0,5\text{--}1,0 \times 10^9/\text{l}$).
- För patienter med ett absolut neutrofilantal $<1\ 000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) ska behandlingen avbrytas omedelbart och patienterna får inte återexponeras för behandlingen. Hos patienter med bekräftad BEN är tröskelvärdet för absolut neutrofilantal $<500/\text{mm}^3$ ($<0,5 \times 10^9/\text{l}$). Om behandlingen avbryts helt ska patienterna kontrolleras en gång i veckan i 4 veckor efter avslutad behandling.

Rekommendationer för kontroller av absolut neutrofilantal vid återinsättning av klozapinbehandling efter avbrott av icke-hematologiska skäl:

- Stabila patienter (≥ 2 års behandling) utan neutropeni kan fortsätta sitt tidigare schema oavsett hur länge avbrottet varar
-

- **Efter avbrott behöver patienter som tidigare haft neutropeni eller kortare behandlingstid (> 18 veckor till 2 år) intensifierade kontroller under en period på ≥ 3 dagar men mindre än 4 veckor**
- **Patienter med behandlingsavbrott som varar ≥ 4 veckor behöver kontroll en gång i veckan och återtitrering, oavsett hur länge tidigare behandling varade och oavsett tidigare lindrig neutropeni.**

Bakgrund till säkerhetsfrågan

Klozapin är ett atypiskt neuroleptikum avsett för behandlingsresistenta schizofrenipatienter och schizofrenipatienter som får allvarliga, icke behandlingsbara neurologiska biverkningar av andra neuroleptika. Det är även avsett för psykotiska störningar som uppkommer under behandling av Parkinsons sjukdom, i de fall där standardbehandling har misslyckats.

Den välkända risken för agranulocytos relaterad till användning av klozapin minimeras genom regelbunden hematologisk kontroll enligt produktresumén.

Efter en EU-omfattande utredning gjord av Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) om klozapininducerad neutropeni och risk för agranulocytos har rekommendationerna uppdaterats.

Nya belägg i vetenskaplig litteratur tyder på att klozapininducerad neutropeni, även om den kan inträffa när som helst under behandlingen, främst observeras under det första året och incidensen är som högst under de första 18 behandlingsveckorna. Efter denna tidpunkt minskar incidensen och den sjunker gradvis efter två års behandling hos patienter utan tidigare episoder av neutropeni. I en stor metaanalys (*Acta Psychiatr Scand* 2018; 138: 101–109¹), innehållande data från 108 studier med över 450 000 patienter som exponerats för klozapin, rapporterade Myles et al. att incidensen av svår neutropeni var som högst under den första behandlingsmånaden. 89 % av alla händelser registrerades vid 24 månader med endast en liten ökning vid 36 månader och därefter. Incidensen för klozapinassocierad neutropeni var 3,8 % (95 % KI: 2,7–5,2 %) och incidensen för svår neutropeni var 0,9 % (95 % KI: 0,7–1,1 %). I en liknande omfattande retrospektiv kohortstudie (*Lancet Vol 11 januari 2024*²) i Australien/Nya Zeeland analyserades data från en 32-årsperiod (1990–2022) med över 26 630 patienter som behandlats med klozapin. I denna studie observerades att den kumulativa incidensen av svår neutropeni som ledde till utsättande av behandlingen hos patienter som tidigare inte exponerats för klozapin (n = 15 973) var 0,9 % vid 18 veckor och 1,4 % vid 2 år. Veckoincidensen av svår neutropeni som ledde till utsättning var som högst vid 9 veckor (0,128 %) och det glidande genomsnittet för veckoincidensen sjönk till 0,001 % under 2 år.

Dessa observationer stöds också av registerbaserade analyser i Storbritannien och Irland (*Atkin et al. Br J Psychiatry*³), med data från mer än 6 300 patienter i den nationella klozapinkontrolltjänsten som visade att toppincidensen av agranulocytos var inom de första 6–18 behandlingsveckorna, och av ett register i Chile (*Mena et al. Int Clin Psychopharmacol* 2019)⁴. Denna studie, som baserades på data från ett chilenskt farmakovigilansregister med över 5 000 påbörjade klozapinbehandlingar, visade att 87,9 % av de svåra fallen av neutropeni inträffade inom de första 18 veckorna.

Dessutom rekommenderas nu kontroll enbart baserat på det absoluta neutrofilalet, vilket överensstämmer med aktuella belägg för att det absoluta neutrofilalet är en mer specifik och mer kliniskt

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.

relevant markör vid bedömning av risken för neutropeni. Av denna anledning har kravet på kontroll av antalet vita blodkroppar slopats.

Nya tröskelvärden för absolut neutrofilantal bör övervägas för patienter i allmänhet och för patienter med BEN. I den allmänna populationen bör användningen av klorapin begränsas till patienter med absolut neutrofilantal $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$) vid behandlingsstart och till patienter med BEN endast om det absoluta neutrofilantalet är $\geq 1\,000$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$). En sänkning av tröskelvärdena för det absoluta neutrofilantalet hos BEN-patienter äventyrar inte patientsäkerheten och hjälper till att förhindra onödiga behandlingsavbrott.

Produktresuméerna för alla läkemedelspreparat som innehåller klorapin kommer att uppdateras för att återspegla de uppdaterade tröskelvärdena för absolut neutrofilantal och kontrollfrekvensen avseende risken för agranulocytos relaterad till klorapin.

Rapportering av biverkningar

Hälsö- och sjukvårdspersonal ombeds rapportera alla misstänkta biverkningar i enlighet med det nationella rapporteringssystemet och ange batchnummer om ett sådant finns.

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

Kontaktuppgifter för innehavare av försäljningstånd

Innehavare av godkännande för försäljning	Produkt	Kontakta företaget
Viartis Oy	Leponex	@: infofi@viartis.com tfn 020 720 9555
Orion Corporation	Froidir	@: medical.questions@orionpharma.com pharmacovigilance@orionpharma.com tfn 010 4261
Accord Healthcare B.V	Clozapine Accord	@: ra_finland@accord-healthcare.com tfn 010 231 4180
Stada Arzneimittel AG	Clozapine Stada	@: quality@stada.fi tfn 020 7416 888