

08. september 2025

Produkt/aktiv substans	Sikkerhedskommunikation
Lægemidler der indeholder Clozapin	Reviderede anbefalinger for rutinemæssig overvågning af blodtællinger for risikoen for agranulocytose

Clozapin: reviderede anbefalinger for rutinemæssig overvågning af blodtællinger for risikoen for agranulocytose

Kære sundhedsperson,

Indehavere af markedsføringstilladelser til lægemidler, der indeholder clozapin, vil efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Lægemiddelstyrelsen gerne informere dig om følgende:

Resumé

Clozapin øger risikoen for neutropeni og agranulocytose. Regelmæssig overvågning af blodtællinger er indført for at minimere denne risiko. Ny evidens har ført til reviderede overvågningsanbefalinger.

Reviderede ANC-tærskler:

- Kravet om overvågning af antallet af hvide blodlegemer (WBC) er blevet fjernet, da det absolutte neutrofiltal (ANC) er tilstrækkeligt
- ANC-tærskler for behandlingsstart og -fortsættelse er blevet ændret i overensstemmelse med standarddefinitionerne af mild (ANC: 1000-1500/mm³), moderat (ANC: 500-999/mm³) og svær neutropeni (ANC <500/mm³)
- Initiering af clozapin anbefales kun til patienter med ANC ≥1500/mm³ (≥1,5x10⁹/l) og til patienter med bekræftet benign etnisk neutropeni (BEN) med ANC ≥1000/mm³ (≥1,0x10⁹/l).

Reviderede overvågningskrav til ANC:

- Patientens ANC skal overvåges:
 - ugentligt i løbet af de første 18 uger af behandlingen
 - derefter månedligt i de følgende 34 uger (dvs. indtil afslutningen af det første behandlingsår)
 - hvis der ikke har været neutropeni i det første behandlingsår, kan monitorering af ANC reduceres til én gang hver 12. uge
 - hvis der ikke har været neutropeni i de første to år af behandlingen, bør ANC monitoreres en gang om året
- Patienterne skal ved hver konsultation mindes om straks at kontakte deres læge, hvis der opstår symptomer på infektion. I tilfælde af sådanne symptomer skal ANC udføres straks
- Yderligere monitorering af ANC kan overvejes hos ældre patienter eller ved samtidig behandling med valproinsyre, især i den indledende periode.

Handlinger, der skal træffes afhængigt af ANC-værdier:

- Hos patienter, der oplever let neutropeni (1000-1500/mm³) under behandlingen, som efterfølgende stabiliseres og/eller forsvinder, bør ANC monitoreres månedligt under hele behandlingen. For patienter med bekræftet BEN er tærsklen ANC: 500-1000/mm³ (0,5-1,0 x10⁹/L)
- Patienter med en ANC <1000/mm³ (<1,0x10⁹/l) skal straks stoppe behandlingen og ikke eksponeres igen. For patienter med bekræftet BEN er tærsklen ANC <500/mm³ (<0,5x10⁹/l). Patienterne bør monitoreres ugentligt i 4 uger i tilfælde af fuldstændig seponering.

Anbefalinger for monitorering af ANC ved genoptagelse af clozapin efter behandlingsafbrydelse af ikke-hæmatologiske årsager:

- **Stabile patienter (≥ 2 års behandling) uden neutropeni kan genoptage deres tidligere monitoreringsprogram, uanset varigheden af afbrydelsen**
- **Patienter med tidligere neutropeni eller kortere behandlingsvarighed (> 18 uger-2 år) har brug for nøjere overvågning efter afbrydelser ≥ 3 dage, men mindre end 4 uger**
- **Patienter, der har afbrudt behandlingen i ≥ 4 uger, kræver ugentlig monitorering og retitrering, uanset tidligere behandlingsvarighed og tidligere mild neutropeni.**

Baggrund for sikkerhedsinformationen

Clozapin er et atypisk antipsykotikum, der er indiceret til behandlingsresistente skizofrenipatienter og skizofrenipatienter, som har alvorlige, uheldelige neurologiske bivirkninger af andre antipsykotiske midler. Det er også indiceret ved psykotiske lidelser, der opstår i løbet af Parkinsons sygdom, i tilfælde, hvor standardbehandlingen har svigtet.

Agranulocytose, en velkendt risiko forbundet med brugen af clozapin, minimeres gennem rutinemæssig hæmatologisk monitorering som beskrevet i produktresuméet.

Efter en EU-dækkende gennemgang foretaget af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) af risikoen for neutropeni og agranulocytose med clozapin er anbefalingerne for rutinemæssig overvågning af blodtællinger blevet revideret.

Nye beviser fra den videnskabelige litteratur tyder på, at selv om clozapin-induceret neutropeni kan forekomme på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen, observeres det overvejende i løbet af det første år, og forekomsten toppe i de første 18 uger af behandlingen. Efter dette tidspunkt falder incidensen og bliver gradvist lavere efter to års behandling hos patienter uden tidligere episoder med neutropeni. En stor metanalyse af Myles et al. (*Acta Psychiatr Scand* 2018; 138: 101-109)¹, som omfattede data fra 108 studier, der omfattede over 450.000 patienter eksponeret for clozapin, rapporterede, at den maksimale forekomst af svær neutropeni forekom i løbet af den første behandlingsmåned, med 89 % af de samlede hændelser registreret efter 24 måneder og kun en mindre stigning efter 36 måneder og derover. Forekomsten af clozapin-associeret neutropeni var 3,8 % (95 % CI: 2,7-5,2 %) og svær neutropeni 0,9 % (95 % CI: 0,7-1,1 %). Tilsvarende analyserede et stort retrospektivt kohortestudie udført i Australien/New Zealand (*Lancet Vol 11 January 2024*)² data fra over 26.630 clozapin-behandlede patienter i en periode på 32 år (1990-2022). Dette studie viste, at hos personer uden tidligere eksponering for clozapin (n=15.973) var den kumulative forekomst af alvorlig neutropeni, der førte til behandlingsophør, 0,9 % efter 18 uger og 1,4 % efter 2 år. Den ugentlige incidensrate for alvorlig neutropeni, der fører til seponering, toppede efter 9 uger (0,128 %) og faldt til en rullende gennemsnitlig ugentlig incidens på 0,001 % efter 2 år.

Disse resultater understøttes også af registerbaserede analyser fra Storbritannien og Irland (*Atkin et al. Br J Psychiatry*)³, som undersøgte over 6.300 patienter i en national clozapinovervågningstjeneste, der viste, at den maksimale forekomst af agranulocytose var i de første 6-18 uger af behandlingen, og fra et register i Chile (*Mena et al. Int Clin Psychopharmacol* 2019)⁴. Dette studie, baseret på data fra et nationalt lægemiddelovervågningsregister blandt over 5000 mennesker i Chile, der begyndte at tage clozapin, viste, at 87,9 % af alvorlige neutropenitilfælde opstod i de første 18 uger.

Desuden anbefales det nu at monitorering udelukkende baseres på det absolutte neutrofiltal (ANC), hvilket er i overensstemmelse med den nuværende evidens for, at ANC er en mere specifik og klinisk

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 markør til vurdering af risikoen for neutropeni. Derfor er kravet om monitorering af antallet af hvide blodlegemer (WBC) blevet fjernet.

Nye ANC-tærskler bør overvejes for patienter generelt såvel som for patienter med BEN. Clozapinbrug bør begrænses i den generelle population til patienter med initial ANC $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$) og hos patienter med BEN til patienter med ANC ≥ 1000 ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$). Sænkning af ANC-tærskler for patienter med BEN kompromitterer ikke patientsikkerheden og hjælper med at forhindre unødvendig seponering af behandlingen.

Produktinformationen for alle lægemidler, der indeholder clozapin, vil derfor blive opdateret for at afspejle de reviderede ANC-tærskler og overvågningshyppigheden for risikoen for clozapinrelateret agranulocytose.

Indberetning af formodede bivirkninger

Læger og andre sundhedspersoner anmodes om at indberette formodede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen via en e-blanket på styrelsens hjemmeside www.meldenbivirkning.dk.

Hvis du har spørgsmål til indberetning af formodede bivirkninger, kan du kontakte Lægemiddelstyrelsen via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
E-mail: dkma@dkma.dk
Tlf.: +45 44 88 95 95

Virksomhedernes kontaktoplysninger

Hvis du har spørgsmål eller ønsker yderligere oplysninger, bedes du kontakte indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Indehaver af markedsføringstilladelsen	Lægemidlets navn	E-mail	Telefon
Accord Healthcare B.V. Repræsentant: Accord Healthcare AB	Clozapin "Accord"	denmark@accord-healthcare.com	+46 8 624 00 25
Hexal A/S	Clozapin "Hexal"	mi.denmark@sandoz.com	+45 63 95 10 00
Orion Corporation Repræsentant: Orion Pharma A/S	Froidir	medinfo@orionpharma.com	+45 8614 0000
STADA Arzneimittel AG Representant: STADA Nordic ApS	Clozapine "STADA"	pv@stada.dk	+45 4485 9999
Viatri Limited Repræsentant: Viatri ApS	Leponex Clozapin "Viatri"	infodk@viatri.com	+45 2811 6932