

8. september 2025

Klozapin: reviderte anbefalinger for rutinemessig overvåking av blodverdier for risiko for agranulocytose

Kjære helsepersonell,

Innehavere av markedsføringstillatelser for legemidler som inneholder klozapin ønsker i samråd med European Medicines Agency (EMA) og Direktoratet for medisinske produkter (DMP) å informere deg om følgende:

Sammendrag

Klozapin øker risikoen for nøytropeni og agranulocytose. Regelmessig monitorering av blodverdier er innført for å minimere denne risikoen. Nye funn har ført til reviderte anbefalinger for monitorering.

Reviderte ANC-terskler:

- Krav til monitorering av antall hvite blodlegemer (WBC) er fjernet, siden absolutt nøytrofittall (ANC) er tilstrekkelig
- ANC-terskler for behandlingsstart og -fortsettelse er endret i tråd med standarddefinisjonene av nøytropeni; mild (ANC: 1000–1500/mm³), moderat (ANC: 500–999/mm³) og alvorlig (ANC <500/mm³)
- Oppstart av klozapin anbefales kun hos pasienter med ANC ≥1500/mm³ (≥1,5x10⁹/L) og hos pasienter med bekreftet benign etnisk nøytropeni (BEN) med ANC ≥1000/mm³ (≥1,0x10⁹/L).

Reviderte ANC-monitoreringskrav:

- Pasientens ANC må monitoreres som følger:
 - ukentlig i de første 18 ukene av behandlingen
 - deretter månedlig i de påfølgende 34 ukene (dvs. til første behandlingsåret er fullført)
 - hvis pasienten ikke har hatt nøytropeni i løpet av det første behandlingsåret, kan ANC-overvåking reduseres til én gang hver 12. uke
 - hvis pasienten ikke har hatt nøytropeni i løpet av de to første årene av behandlingen, bør ANC sjekkes en gang i året
- Pasienter bør ved hver konsultasjon påminnes om å kontakte lege umiddelbart dersom tegn eller symptomer på infeksjon oppstår. Ved slike symptomer må ANC måles umiddelbart
- Ytterligere monitorering av ANC kan vurderes hos eldre pasienter, eller ved samtidig behandling med valproinsyre, spesielt i startperioden.

Tiltak som skal igangsettes avhengig av ANC-verdier:

- Pasienter med mild nøytropeni (ANC 1000-1500/mm³) under behandlingen som deretter stabiliseres og/eller går tilbake, bør overvåkes månedlig gjennom hele behandlingen. For pasienter med bekreftet BEN er terskelen for ANC 500-999/mm³ (0,5-1,0 x10⁹/L)
- Pasienter med ANC <1000/mm³ (<1,0x10⁹/L) må umiddelbart stoppe behandlingen og ikke eksponeres på nytt. For pasienter med bekreftet BEN er terskelen for ANC <500/mm³ (<0,5x10⁹/L). Pasientene bør monitoreres ukentlig i 4 uker ved fullstendig seponering.

Anbefalinger for monitorering av ANC ved gjenopptakelse av klozapin etter behandlingsavbrudd av ikke-hematologiske årsaker:

- **Stabile pasienter (≥ 2 års behandling) uten nøyttropeni kan gjenoppta sin tidligere tidsplan, uavhengig av varigheten av avbruddet**
- **Pasienter med tidligere nøyttropeni eller kortere behandlingsvarighet (> 18 uker- 2 år) og med varighet av avbruddet fra 3 dager til under 4 uker må monitoreres ukentlig i 6 uker etter ny behandlingsstart. Deretter vanlig monitorering hvis blodverdiene er stabile, men ikke sjeldnere enn hver 4. uke.**
- **Pasienter som avbrøt behandlingen i ≥ 4 uker trenger ukentlig overvåking og retitrering, uavhengig av tidligere behandlingsvarighet og tidligere mild nøyttropeni.**

Bakgrunn for sikkerhetsinformasjonen

Klozapin er et atypisk antipsykotikum indisert hos behandlingsresistente schizofrenipasienter og hos schizofrenipasienter som har alvorlige, ikke-behandlingsbare nevrologiske bivirkninger av andre antipsykotiske midler. Det er også indisert ved psykotiske lidelser som oppstår i løpet av Parkinsons sykdom, i tilfeller der standardbehandling har mislyktes.

Agranulocytose er en velkjent risiko forbundet med bruk av klozapin. Dette minimeres gjennom rutinemessig hematologisk monitorering, som beskrevet i preparatomtalen.

Etter en EU-omfattende gjennomgang utført av European Medicines Agency (EMA), av risikoen for nøyttropeni og agranulocytose med klozapin har anbefalingene for rutinemessig monitorering av blodverdier blitt revidert.

Nye bevis fra vitenskapelig litteratur tyder på at selv om klozapinindusert nøyttropeni kan forekomme når som helst under behandlingen, observeres det hovedsakelig i løpet av det første året, med forekomsten som taper seg i de første 18 ukene av behandlingen. Etter dette tidspunktet synker insidensen, og blir gradvis lavere etter to års behandling hos pasienter uten tidligere episoder med nøyttropeni. En stor metanalyse av Myles et al. (*Acta Psychiatr Scand* 2018; 138: 101-109),¹ som inkluderte data fra 108 studier som omfattet over 450 000 pasienter eksponert for klozapin, rapporterte at toppforekomsten av alvorlig nøyttropeni skjedde i løpet av den første behandlingsmåneden, med 89 % av de totale hendelsene registrert etter 24 måneder og bare en liten økning etter 36 måneder og utover. Insidensen av klozapin-assosiert nøyttropeni var 3,8 % (95 % KI: 2,7-5,2 %) og alvorlig nøyttropeni 0,9 % (95 % KI: 0,7-1,1 %). Tilsvarende analyserte en stor retrospektiv kohortstudie utført i Australia/New Zealand (*Lancet Vol 11 January 2024*)² data fra over 26 630 klozapinbehandlede pasienter i en periode på 32 år (1990-2022). Denne studien fant at hos personer uten tidligere eksponering for klozapin (n=15 973), var den kumulative forekomsten av alvorlig nøyttropeni som førte til behandlingsseponering 0,9 % ved 18 uker og 1,4 % ved 2 år. Den ukentlige insidensraten for alvorlig nøyttropeni som førte til seponering nådde en topp ved 9 uker (0,128 %) og falt til en rullerende gjennomsnittlig ukentlig forekomst på 0,001 % etter 2 år.

Disse funnene bekreftes også av registerbaserte analyser fra Storbritannia og Irland (*Atkin et al. Br J Psychiatry*)³ som undersøkte over 6 300 pasienter i en nasjonal klozapin-monitoreringstjeneste,

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.

som viste at topp forekomsten av agranulocytose var i løpet av de første 6–18 ukene av behandlingen, og fra et register i Chile (*Mena et al. Int Clin Psychopharmacol 2019*).⁴ Denne studien, basert på data fra et nasjonalt legemiddelovervåkningsregister blant over 5000 mennesker i Chile som begynte å ta klozapin, viste at 87,9 % av tilfellene av alvorlig nøytropeni skjedde i løpet av de første 18 ukene.

Videre anbefales det nå at monitorering utelukkende baseres på absolutt nøytrofittall (ANC), i tråd med gjeldende bevis på at ANC er en mer spesifikk og klinisk relevant markør for å vurdere risikoen for nøytropeni. Kravet om monitorering av antall hvite blodlegemer (WBC) er derfor fjernet.

Nye ANC-terskler bør vurderes for pasienter generelt, så vel som for pasienter med benign etnisk nøytropeni (BEN). Bruk av klozapin bør begrenses i den generelle populasjonen til pasienter med initial ANC $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$), og hos pasienter med benign etnisk nøytropeni (BEN) til pasienter med ANC ≥ 1000 ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$). Senking av ANC-terskler for pasienter med BEN kompromitterer ikke pasientsikkerheten og bidrar til å forhindre unødvendig seponering av behandlingen.

Derfor vil produktinformasjonen for alle legemidler som inneholder klozapin bli oppdatert for å gjenspeile de reviderte ANC-terskelverdiene og monitoreringsfrekvensen for risikoen for klozapinrelatert agranulocytose.

Oppfordring om å melde mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemiddelet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemiddelet kontinuerlig.

Helsepersonell oppfordres til å melde nye, uventede og alvorlige mistenkte bivirkninger på elektronisk meldeskjema: www.dmp.no/meldeskjema

Kontaktinformasjon til selskaper med markedsføringstillatelse i Norge:

Selskap/MAH	Navn på legemidlet	E-mail	Telefon
Accord Healthcare AB (MAH: Accord Healthcare B.V.)	Clozapine Accord	norway@accord-healthcare.com	+46 86 24 00 25
Hexal A/S	Clozapin HEXAL	mi.norway@sandoz.com	+45 63 95 10 00
Viatri AS (MAH: Viatri Healthcare Limited)	Leponex	infonorge@viatri.com	+47 66 75 33 00

På vegne av alle innehavere av markedsføringstillatelser for produkter som inneholder klozapin.

Vennlig hilsen
Anne Marte Skalleberg
Affiliate Safety Representative

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.