



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Către,

COLEGIUL MEDICILOR DIN ROMÂNIA
Doamnei Președinte Prof. Univ. Dr. Cătălina Poiană

01 60800E
09 2025

Vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA), Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR) și compania VIATRIS HEALTHCARE LIMITED, deținătorul autorizației de punere pe piață din România pentru medicamentul Leponex (clozapină), pentru înștiințarea profesioniștilor din domeniul sănătății cu privire la **recomandări revizuite pentru clozapină, privind monitorizarea de rutină a hemoleugogramei pentru riscul de agranulocitoză.**

Compania VIATRIS HEALTHCARE LIMITED va iniția informarea în legătură cu acest aspect a profesioniștilor din domeniul sănătății, prin intermediul documentului „Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății”, conform planului de comunicare agreed.

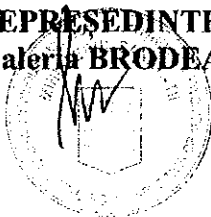
Această modalitate de informare, utilizată sistematic în Uniunea Europeană, are ca scop avertizarea profesioniștilor din domeniul sănătății asupra unor probleme de siguranță în administrarea unor medicamente.

ANMDMR a avizat textul scrisorii de informare către profesioniștii din domeniul sănătății. De asemenea, menționăm că ANMDMR va publica pe website (www.anm.ro) aceeași informație, la rubrica – Medicamente de Uz Uman - Farmacovigilență – Comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății.

Anexăm la această adresă documentul menționat anterior.

Menționăm că această informație a fost transmisă și Ministerului Sănătății -- Direcția farmaceutică și dispozitive medicale, Casei Naționale de Asigurări de Sănătate și Colegiului Farmaciștilor din România.

VICEPRESEDINTE
Elena Valeria BRODEALĂ



COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

Septembrie 2025

Clozapina: recomandări revizuite privind monitorizarea de rutină a hemoleucogramei pentru riscul de agranulocitoză

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, compania VIATRIS HEALTHCARE LIMITED dorește să vă informeze cu privire la următoarele:

Rezumat

Clozapina crește riscul de neutropenie și agranulocitoză. În prezent, hemoleucograma pacienților aflați în tratament cu clozapină se monitorizează regulat, pentru a reduce la minimum acest risc. Noi dovezi au condus la revizuirea recomandărilor de monitorizare.

Valorile prag revizuite ale numărului absolut de neutrofile (NAN):

- Cerința de monitorizare a numărului de leucocite (WBC) a fost eliminată, considerându-se că monitorizarea numărului absolut de neutrofile (NAN) este suficientă;
- Valorile prag ale NAN pentru inițierea și continuarea tratamentului au fost modificate în concordanță cu definițiile standard ale neutropeniei ușoare (NAN 1000–1500/mm³), moderate (500–999/mm³) și severe (<500/mm³);
- Inițierea clozapinei este recomandată numai la pacienții din populația generală cu NAN $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$) și la pacienții cu neutropenie etnică benignă (BEN) confirmată, cu NAN $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1 \times 10^9/\text{L}$).

Cerințele revizuite de monitorizare a NAN:

- NAN al pacienților trebuie monitorizat astfel:
 - săptămânal în primele 18 săptămâni de tratament;

- lunar în următoarele 34 de săptămâni (până la încheierea primului an de tratament);
- dacă nu a existat niciun episod de neutropenie în primul an de tratament, monitorizarea NAN poate fi redusă la o dată la fiecare 12 săptămâni;
- dacă nu a existat niciun episod de neutropenie în primii 2 ani de tratament, NAN poate fi verificat o dată pe an.
- Pacienții trebuie atenționați la fiecare consultație să contacteze imediat medicul curant dacă apar semne sau simptome de infecție. În cazul unor astfel de simptome, NAN trebuie verificat imediat;
- Monitorizarea suplimentară a NAN poate fi luată în considerare la pacienții vârstnici sau cu tratament concomitent cu acid valproic, în special în perioada de inițiere.

Măsurile care trebuie luate în funcție de valorile NAN:

- La pacienții cu neutropenie ușoară ($1000-1500/\text{mm}^3$) în timpul tratamentului, care se stabilizează și/sau corectează ulterior, NAN trebuie monitorizat lunar pe parcursul tratamentului. La pacienții cu BEN confirmată, valoarea prag a NAN este $500-1000/\text{mm}^3$ ($0,5-1 \times 10^9/\text{L}$);
- Pacienții cu $\text{NAN} < 1000/\text{mm}^3$ ($1 \times 10^9/\text{L}$) trebuie să oprească imediat tratamentul și să nu mai fie expuși la acesta ulterior. La pacienții cu BEN confirmată valoarea prag a NAN este $< 500/\text{mm}^3$ ($< 0,5 \times 10^9/\text{L}$).
- Pacienții trebuie monitorizați săptămânal timp de 4 săptămâni în cazul întreruperii complete.

Recomandările de monitorizare a NAN la reluarea tratamentului cu clozapină, după ce acesta a fost întrerupt din motive nehematologice:

- Pacienții stabili (≥ 2 ani de tratament cu clozapină), fără neutropenie, își pot relua schema de tratament anterioară, indiferent de durata de întrerupere;
- Pacienții cu istoric de neutropenie sau o durată mai mică a tratamentului (între 18 săptămâni și 2 ani) au nevoie de monitorizare mai frecventă, după un interval de întrerupere ≥ 3 zile, dar mai mic de 4 săptămâni;
- dacă intervalul de întrerupere ≥ 4 săptămâni, pacienții necesită monitorizare săptămânală și retitrarea dozei, indiferent de durata anterioară a tratamentului și istoricul de neutropenie ușoară.

Informații privind problema de siguranță

Clozapina este un antipsihotic atipic, indicat la pacienții cu schizofrenie rezistentă la tratament și la pacienții cu schizofrenie care prezintă reacții adverse neurologice severe, netratabile, la alți agenți antipsihotici. Este indicată, de asemenea, în tulburările psihotice din boala Parkinson, în cazurile în care tratamentul standard a eșuat.

Riscul de agranulocitoză, un risc binecunoscut asociat cu utilizarea clozapinei, este redus la minimum prin monitorizare hematologică de rutină, așa cum se descrie în rezumatul caracteristicilor produsului (RCP).

În urma unei evaluări, efectuate de EMA la nivelul Uniunii Europene, a riscului de neutropenie și agranulocitoză asociat tratamentului cu clozapină, recomandările pentru monitorizarea de rutină a hemoleucogramei au fost revizuite.

Dovezi noi din literatura științifică sugerează că, deși neutropenia indusă de clozapină poate surveni oricând în timpul tratamentului, ea este observată predominant în primul an, cu incidență maximă în primele 18 săptămâni de tratament. După această perioadă, incidența scade, devenind progresiv mai mică după 2 ani de tratament la pacienții fără episoade de neutropenie anterioare. O meta-analiză de mari dimensiuni efectuată de Myles et al. (*Acta Psychiatr Scand* 2018; 138: 101–109)¹, care a inclus date din 108 studii incluzând peste 450.000 de pacienți expuși la clozapină, a raportat că incidența maximă a neutropeniei severe a apărut în prima lună de tratament, cu 89% din totalul evenimentelor înregistrate până la 24 luni și numai o creștere minoră la 36 luni și după aceea. Incidența neutropeniei asociate cu clozapina a fost de 3,8% (CI 95%: 2,7-5,2%) iar neutropenia severă 0,9% (CI 95%: 0,7-1,1%). Similar, un studiu de cohortă retrospectiv, de mari dimensiuni, desfășurat în Australia/Noua Zeelandă (*Lancet Vol 11 January 2024*)² a analizat datele de la peste 26.630 de pacienți tratați cu clozapină într-o perioadă de 32 de ani (1990-2022). Acest studiu a arătat că, la persoanele fără nicio expunere anterioară la clozapină (n=15.973), incidența cumulată a neutropeniei grave care a determinat oprirea tratamentului a fost de 0,9% la 18 săptămâni și 1,4% la 2 ani. Rata incidenței săptămânale a neutropeniei grave care a determinat oprirea tratamentului a fost maximă la 9 săptămâni (0,128%) și a scăzut la o incidență medie săptămânală de 0,001% până la 2 ani.

Aceste rezultate sunt coroborate, de asemenea, de analizele bazate pe registre din Regatul Unit și Irlanda (*Atkin et al. Br J Psychiatry*)³ care au examinat peste 6.300 de pacienți într-un serviciu național de monitorizare a clozapinei, arătând că incidența maximă a agranulocitozei a fost în primele 6–18 săptămâni de tratament, și de un registru din Chile (*Mena et al. Int Clin Psychopharmacol* 2019).⁴ Acest studiu, bazat pe date dintr-un registru național de farmacovigilență, incluzând peste 5000 de persoane din Chile care au început să ia clozapină, a arătat că 87,9% dintre cazurile de neutropenie severă au apărut în primele 18 săptămâni.

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.

În plus, acum se recomandă ca monitorizarea să se bazeze numai pe numărul absolut de neutrofile (NAN), în concordanță cu dovezile actuale care arată că NAN este un marker mai specific și mai relevant clinic pentru evaluarea riscului de neutropenie. Ca urmare, cerința de monitorizare a numărului de leucocite (WBC) a fost eliminată.

Noile valori prag ale NAN trebuie luate în considerare atât la pacienți în general, cât și la pacienții cu neutropenie etnică benignă (BEN). În populația generală, utilizarea clozapinei trebuie limitată la pacienții cu NAN inițial $\geq 1500/\text{mm}^3 (\geq 1,5 \times 10^9/\text{L})$; la pacienții cu neutropenie etnică benignă (BEN), utilizarea clozapinei trebuie limitată la pacienții cu NAN $\geq 1000 (\geq 1 \times 10^9/\text{L})$. Reducerea valorilor prag ale NAN pentru pacienții cu BEN nu afectează siguranța pacienților și ajută la prevenirea întreruperii inutile a tratamentului.

Ca urmare, informațiile despre produs ale medicamentelor care conțin clozapină vor fi actualizate pentru a reflecta valorile prag revizuite ale NAN și frecvența revizuită a monitorizării NAN, pentru riscul de agranulocitoză asociat tratamentului cu clozapină.

Apel la raportare

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Leponex (clozapină), către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând sistemul electronic de raportare/formularul de raportare disponibil pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1 București 011478-RO

Tel: +4 021 317 11 10

Fax: +4 021 316 34 97

e-mail: adr@anm.ro

website: www.anm.ro

Raportare online la adresa: <https://adr.anm.ro/>

Totodată, reacțiile adverse suspectate asociate cu administrarea medicamentului Leponex se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

Viatris / BGP Products S.R.L. – Romania

Strada Gara Herastrau 2, Clădirea Equilibrium 1

Etaj 3, Sector 2, 020334, București, România

Tel : +40 372 579 000 ; Fax : +40 371 600 326

E-mail : pv.romania@viatris.com

Coordonatele de contact ale reprezentanței locale a deținătorului autorizației de punere pe piață

Viatris / BGP Products S.R.L. – Romania

Strada Gara Herastrau 2, Clădirea Equilibrium 1

Etaj 3, Sector 2, 020334, București, România

Tel : +40 372 579 000 ; Fax : +40 371 600 326

E-mail : pv.romania@viatris.com