

8 september 2025

## ***Klozapin: Förändrade rekommendationer för rutinmässig blodstatuskontroll för att påvisa risk för granulocytopeni***

Till dig som är vårdgivare:

Innehavarna av godkännandet för försäljning av läkemedel som innehåller klozapin vill i samråd med Europeiska läkemedelsmyndigheten och Läkemedelsverket informera er om följande:

### **Sammanfattning**

Klozapin ökar risken för neutropeni och granulocytopeni. Blodstatus kontrolleras regelbundet för att minimera denna risk. Nya data har lett till förändrade provtagningsrekommendationer.

#### **Förändrade gränsvärden för totalantalet neutrofila granulocyter:**

- Kravet på kontroll av antalet vita blodkroppar har tagits bort eftersom det är tillräckligt att kontrollera totalantalet neutrofila granulocyter (ANC).
- Gränsvärdena för nyinsättning och fortsatt behandling har ändrats i enlighet med standarddefinitionerna av lätt (ANC: 1000-1500/mm<sup>3</sup>), måttlig (ANC: 500-999/mm<sup>3</sup>) och uttalad neutropeni (ANC < 500/mm<sup>3</sup>).
- Insättning av klozapin rekommenderas endast till patienter med ANC ≥ 1500/mm<sup>3</sup> (≥ 1,5 × 10<sup>9</sup>/l) och till patienter med bekräftad benign etnisk neutropeni (BEN) med ANC ≥ 1000/mm<sup>3</sup> (≥ 1,0 × 10<sup>9</sup>/l).

#### **Förändrade krav på kontroll av totalantalet neutrofila granulocyter:**

- Kontroll av totalantalet neutrofila granulocyter ska göras
  - varje vecka under de första 18 behandlingsveckorna
  - därefter varje månad under de följande 34 veckorna (dvs. tills det första behandlingsåret har avslutats).
  - Om det inte har förekommit någon neutropeni under det första behandlingsåret kan kontrollerna glesas ut till en gång var 12:e vecka.
  - Om det inte har förekommit någon neutropeni under de första två behandlingsåren ska totalantalet neutrofila granulocyter mätas en gång per år.
- Patienterna ska vid varje besök påminnas om att omedelbart kontakta sin läkare om tecken eller symtom på infektion uppstår. Vid sådana symtom ska totalantalet neutrofila granulocyter genast kontrolleras.
- Ytterligare kontroller av totalantalet neutrofila granulocyter kan övervägas hos äldre patienter eller vid samtidig behandling med valproinsyra, särskilt under insättningsperioden.

#### **Åtgärder att vidta beroende på totalantalet neutrofila granulocyter:**

- ANC hos patienter som får lätt neutropeni (1000-1500/mm<sup>3</sup>) under behandlingen som därefter stabiliseras och/eller försvinner ska övervakas månadsvis under hela behandlingen. För patienter med bekräftad BEN är gränsvärdet för ANC: 500-1000/mm<sup>3</sup> (0,5-1,0 × 10<sup>9</sup>/l)
- Patienter med ANC < 1000/mm<sup>3</sup> (< 1,0 × 10<sup>9</sup>/l) måste omedelbart avbryta behandlingen och får inte exponeras igen. För patienter med bekräftad BEN är gränsvärdet ANC < 500/mm<sup>3</sup> (< 0,5 × 10<sup>9</sup>/l). Patienterna ska övervakas varje vecka i 4 veckor vid fullständigt utsättande.

#### **Rekommendationer för kontroll av totalantalet neutrofila granulocyter vid återupptagande av klozapin efter behandlingsavbrott av icke-hematologiska skäl:**

- Stabila patienter (≥ 2 års behandling) utan neutropeni kan återuppta sin tidigare provtagningsfrekvens, oavsett avbrottets längd
- Patienter med tidigare neutropeni eller kortare behandlingstid (> 18 veckor till 2 år) behöver övervakas närmare efter avbrott ≥ 3 dagar men mindre än 4 veckor

- **Patienter som avbryter behandlingen i  $\geq 4$  veckor kräver veckovis övervakning och omtitrering, oavsett tidigare behandlingstid och tidigare lätt neutropeni.**

## **Bakgrund till det identifierade säkerhetsproblemet**

Klozapin är ett atypiskt antipsykotikum som är indicerat för behandlingsresistenta schizofrenipatienter och för schizofrenipatienter som har svåra, ej behandlingsbara neurologiska biverkningar av andra antipsykotika. Det är också indicerat vid psykotiska störningar som uppstår under Parkinsons sjukdom, i fall där standardbehandlingen har misslyckats.

Granulocytopeni, en välkänd risk som är förknippad med användning av klozapin, minimeras genom rutinmässig hematologisk övervakning enligt beskrivningen i produktresumén (SmPC).

Efter en EU-omfattande granskning av risken för neutropeni och granulocytopeni med klozapin av Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har rekommendationerna för rutinmässig blodstatuskontroll reviderats.

Ny evidens från den vetenskapliga litteraturen tyder på att klozapininducerad neutropeni kan uppstå när som helst under behandlingen, men den observeras främst under det första året, och incidensen är som störst under de första 18 behandlingsveckorna. Efter denna tidpunkt minskar incidensen och blir successivt lägre efter två års behandling hos patienter utan tidigare episod av neutropeni. En stor metaanalys av Myles et al. (*Acta Psychiatr Scand* 2018; 138: 101-109)<sup>1</sup> inkluderade data från 108 studier som omfattade över 450 000 patienter som exponerats för klozapin och rapporterade att den högsta incidensen av uttalad granulocytopeni inträffade under den första månaden av behandlingen, och att 89 % av alla händelser registrerades efter 24 månader med endast en mindre ökning efter 36 månader och längre. Incidensen av klozapinassocierad neutropeni var 3,8 % (95 % KI: 2,7–5,2 %) och uttalad neutropeni 0,9 % (95 % KI: 0,7–1,1 %). På liknande sätt analyserade en stor retrospektiv kohortstudie som genomfördes i Australien/Nya Zeeland (*Lancet Vol 11 januari 2024*)<sup>2</sup> data från över 26 630 klozapinbehandlade patienter under en period på 32 år (1990–2022). Denna studie visade att den kumulativa incidensen av allvarlig neutropeni som ledde till behandlingsavbrott hos personer utan tidigare exponering för klozapin ( $n = 15973$ ) var 0,9 % vid 18 veckor och 1,4 % vid 2 år. Den veckovisa incidensen av allvarlig neutropeni som ledde till utsättning nådde sin topp vid 9 veckor (0,128 %) och minskade till en rullande genomsnittlig veckoincidens på 0,001 % efter 2 år.

Dessa fynd bekräftas också av registerbaserade analyser från Storbritannien och Irland (*Atkin et al. Br J Psychiatry*)<sup>3</sup> som undersökte över 6300 patienter i en nationell klozapinövervakningstjänst, vilket visar att den högsta incidensen av granulocytopeni förekom under de första 6–18 veckorna av behandlingen, och från ett register i Chile (*Mena et al. Int Clin Psychopharmacol* 2019 ).<sup>4</sup> Denna studie, baserad på data från ett nationellt farmakovigilansregister med över 5000 personer i Chile som började ta klozapin, visade att 87,9 % av fallen av uttalad neutropeni inträffade under de första 18 veckorna.

Dessutom rekommenderas nu att övervakningen enbart baseras på absolut neutrofilantal (ANC), i linje med nuvarande evidens för att ANC är en mer specifik och kliniskt relevant markör för bedömning av risken för neutropeni. Därför har kravet på övervakning av antalet vita blodkroppar (WBC) tagits bort.

Nya ANC-trösklar bör övervägas för patienter i allmänhet, samt för patienter med benign etnisk neutropeni (BEN). Användningen av klozapin ska i den allmänna populationen begränsas till patienter med initialt  $ANC \geq 1500/mm^3$  ( $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ) och hos patienter med BEN till patienter med  $ANC \geq 1000$  ( $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ). Att sänka ANC-trösklarna för patienter med BEN äventyrar inte patientsäkerheten och bidrar till att förhindra onödigt behandlingsavbrott.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

Därför kommer produktinformationen för alla klopapininnehållande läkemedel att uppdateras för att avspegla de reviderade ANC-trösklarna och övervakningsfrekvensen för risken för klopapinrelaterad granulocytopeni.

### **Uppmaning om att rapportera**

Hälso- och sjukvårdspersonal ska i enlighet med gällande nationella föreskrifter rapportera misstänkta biverkningar av läkemedel till Läkemedelsverket (elektronisk blankett och instruktioner finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)).

Detta dokument kommuniceras på uppdrag av samtliga innehavare av försäljningstillstånd för läkemedel som innehåller klopapin.

Med vänlig hälsning,

**Dr Eva Rupp Thuresson, MSc**

Head Medical Affairs Nordics and Northern Cluster Europe

**Sandoz A/S**

Edvard Thomsens Vej 14

DK-2300 Copenhagen S

DENMARK

Signed by:

*eva rupp\_thuresson*

33273D62E1AB455...

### **Kontaktuppgifter**

Kontaktuppgifter vid ytterligare frågor och information finns i listan med innehavare av godkännande för försäljning nedan.

| <b>Innehavare av godkännande för försäljning</b> | <b>Läkemedelsnamn</b>                                                                                                                                              | <b>Tel/E-post</b>                                                                                       |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Accord Healthcare AB                             | Clozapine Accord                                                                                                                                                   | ☎: +46 8 624 00 25<br>@: <a href="mailto:sweden@accord-healthcare.com">sweden@accord-healthcare.com</a> |
| Holsten Pharma GmbH                              | Clozapine Holsten, 25 mg tabletter (ex. Clozapine Rivopharm 25 mg tabletter)<br><br>Clozapine Holsten, 100 mg tabletter (ex. Clozapine Rivopharm 100 mg tabletter) | ☎: +49 (0) 69 96 23 39 – 000<br>@: <a href="mailto:pv@sanoswiss.com">pv@sanoswiss.com</a>               |
| Orion Pharma AB                                  | Froidir                                                                                                                                                            | ☎: 08-623 64 40<br>@: <a href="mailto:Medinfo@orionpharma.com">Medinfo@orionpharma.com</a>              |
| Sandoz A/S                                       | Clozapine Sandoz                                                                                                                                                   | ☎: +45 63 95 10 00<br>@: <a href="mailto:mi.sweden@sandoz.com">mi.sweden@sandoz.com</a>                 |

|                |                   |                                                                       |
|----------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Teva Sweden AB | Clozapine Actavis | ☎: 042 -12 11 00<br>@: <a href="mailto:info@teva.se">info@teva.se</a> |
|----------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------|