

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE DI SICUREZZA
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

Clozapina: aggiornate le raccomandazioni per il monitoraggio di routine dell'emocromo per il rischio di agranulocitosi

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

I Titolari dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio dei medicinali a base di clozapina, in accordo con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desiderano informarLa di quanto segue:

Sintesi

La clozapina aumenta il rischio di neutropenia e agranulocitosi. Per ridurre al minimo questo rischio, è previsto un monitoraggio regolare dell'emocromo. Nuove evidenze hanno portato ad una revisione delle raccomandazioni sul monitoraggio.

Soglie conta assoluta dei neutrofili (ANC) aggiornate:

- Il requisito di monitoraggio per la conta dei globuli bianchi (WBC) è stato rimosso poiché l'ANC è considerata sufficiente
- I valori soglia ANC per l'inizio e la continuazione del trattamento sono stati modificati in linea con le definizioni standard di neutropenia Lieve (ANC 1000-1500/mm³), moderata (ANC: 500-999/mm³) e grave (ANC <500/mm³)
- L'inizio del trattamento con clozapina è raccomandato solo nei pazienti con ANC ≥1500/mm³ (≥1,5x10⁹/L) e nei pazienti con neutropenia etnica benigna (BEN) confermata con ANC ≥1000/mm³ (≥1,0x10⁹/L).

Requisiti aggiornati di monitoraggio ANC:

- L'ANC del paziente deve essere monitorata come segue:
 - o **settimanalmente** durante le prime 18 settimane di trattamento
 - o **mensilmente** per le successive 34 settimane (cioè fino al completamento del primo anno di trattamento)
 - o se non si sono verificati episodi di neutropenia durante il primo anno di trattamento, il monitoraggio dell'ANC può essere ridotto ad **una volta ogni 12 settimane (trimestralmente)**
 - o se non si sono verificati episodi di neutropenia durante i primi due anni di trattamento, l'ANC deve essere valutata **una volta all'anno**.
- Ai pazienti deve essere ricordato ad ogni visita di contattare immediatamente il proprio medico se si verificano segni o sintomi di infezione. In caso di tali sintomi, l'ANC deve essere eseguita immediatamente
- Un ulteriore monitoraggio dell'ANC può essere preso in considerazione nei pazienti più anziani o con trattamento concomitante con acido valproico, specialmente durante il periodo iniziale.

Azioni da intraprendere in base ai valori ANC:

- L'ANC dei pazienti che manifestano neutropenia lieve (1000-1500/mm³) durante il trattamento che successivamente si stabilizza e/o si risolve, deve essere monitorata mensilmente durante il trattamento. Per i pazienti con BEN confermata, la soglia è ANC 500-1000/mm³ (0,5-1,0 x10⁹/L)
-

- I pazienti con ANC $<1000/\text{mm}^3$ ($<1,0 \times 10^9/\text{L}$) devono interrompere immediatamente il trattamento e non essere nuovamente esposti. Per i pazienti con BEN confermata, la soglia è ANC $<500/\text{mm}^3$ ($<0,5 \times 10^9/\text{L}$). I pazienti devono essere monitorati settimanalmente per 4 settimane in caso di interruzione completa.

Raccomandazioni per il monitoraggio dell'ANC alla ripresa della clozapina dopo l'interruzione del trattamento per motivi non ematologici:

- o I pazienti stabili (≥ 2 anni di trattamento) senza neutropenia possono riprendere il loro programma precedente, indipendentemente dalla durata dell'interruzione.
- o I pazienti con precedente neutropenia o durata del trattamento più breve (>18 settimane <2 anni) necessitano di un monitoraggio intensificato, dopo interruzioni ≥ 3 giorni ma inferiori 4 settimane
- o I pazienti che hanno interrotto il trattamento per ≥ 4 settimane devono essere monitorati settimanalmente e il dosaggio deve essere ritarato, indipendentemente dalla precedente durata del trattamento e da pregressa neutropenia lieve.

Informazioni generali sul problema di sicurezza

La clozapina è un antipsicotico atipico indicato nei pazienti schizofrenici resistenti al trattamento e nei pazienti schizofrenici che presentano gravi reazioni avverse neurologiche non trattabili con altri agenti antipsicotici. È indicata anche nei disturbi psicotici che si verificano durante il decorso della malattia di Parkinson, nei casi in cui il trattamento standard abbia fallito.

L'agranulocitosi, un rischio ben noto associato all'uso di clozapina viene minimizzata tramite il monitoraggio ematologico di routine, come indicato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).

A seguito di una revisione a livello europeo da parte dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) sul rischio di neutropenia e agranulocitosi con clozapina, le raccomandazioni per il monitoraggio di routine dell'emocromo sono state aggiornate.

Nuove evidenze della letteratura scientifica suggeriscono che, sebbene la neutropenia indotta da clozapina possa verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento, essa si osserva prevalentemente nel primo anno, con un picco di incidenza nelle prime 18 settimane di trattamento. Dopo questo periodo, l'incidenza diminuisce, diventando progressivamente più bassa dopo due anni di trattamento e in pazienti senza precedenti episodi di neutropenia.

Un'ampia metanalisi di Myles et al. (*Acta Psychiatr Scand* 2018; 138: 101–109)¹, che includeva i dati provenienti da 108 studi comprendenti oltre 450.000 pazienti trattati con clozapina, ha riportato che il picco di incidenza di neutropenia grave si è verificato durante il primo mese di trattamento, con l'89% degli eventi totali registrati a 24 mesi e solo un lieve aumento a 36 mesi e oltre. L'incidenza di neutropenia associata a clozapina è stata del 3,8% (IC 95%: 2,7-5,2%) e quella di neutropenia grave dello 0,9% (IC 95%: 0,7-1,1%).

Analogamente, un ampio studio di coorte retrospettivo condotto in Australia/Nuova Zelanda (*Lancet Vol 11 Gennaio 2024*)² ha analizzato i dati di oltre 26.630 pazienti trattati con clozapina in un periodo di 32 anni (1990-2022). Questo studio ha rilevato che, nelle persone senza precedente esposizione alla clozapina ($n=15.973$), l'incidenza cumulativa di neutropenia grave che ha portato all'interruzione del trattamento è stata dello 0,9% a 18 settimane e dell'1,4% a 2 anni. Il tasso di incidenza settimanale per neutropenia grave che ha portato all'interruzione del trattamento ha raggiunto il picco a 9 settimane (0,128%) ed è sceso a un'incidenza settimanale media mobile dello 0,001% entro 2 anni.

Questi risultati sono confermati anche da analisi basate su registri del Regno Unito e dell'Irlanda (*Atkin et al. Br J Psychiatry*)³ che hanno esaminato oltre 6.300 pazienti in un programma nazionale di

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.

monitoraggio della clozapina, mostrando che il picco di incidenza di agranulocitosi è stato nelle prime 6-18 settimane di trattamento, e da un registro in Cile (*Mena et al. Int Clin Psychopharmacol* 2019).⁴ Questo studio, basato sui dati di un registro nazionale di farmacovigilanza tra oltre 5000 persone in Cile che hanno iniziato ad assumere clozapina, ha mostrato che l'87,9% dei casi di neutropenia grave si è verificato nelle prime 18 settimane.

Inoltre, si raccomanda che il monitoraggio si basi esclusivamente sulla conta assoluta dei neutrofili (ANC), in linea con le attuali evidenze che indicano l'ANC come marcatore più specifico e clinicamente rilevante per valutare il rischio di neutropenia. Pertanto, l'obbligo di monitorare la conta dei globuli bianchi (WBC) è stato rimosso.

Le nuove soglie ANC devono essere prese in considerazione per i pazienti in generale, così come per i pazienti con neutropenia etnica benigna (BEN). Nella popolazione generale, l'uso di clozapina deve essere limitato ai pazienti con ANC iniziale $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$) e nei pazienti con neutropenia etnica benigna (BEN) solo se ANC ≥ 1000 ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$). L'abbassamento delle soglie ANC per i pazienti con BEN non compromette la sicurezza del paziente e aiuta a prevenire l'interruzione non necessaria del trattamento.

Pertanto, le informazioni sul prodotto per tutti i medicinali contenenti clozapina saranno aggiornate per riflettere l'aggiornamento delle soglie ANC e della frequenza di monitoraggio per il rischio di agranulocitosi correlata alla clozapina.

Invito alla segnalazione

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio-rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci possono essere effettuate o compilando la scheda di segnalazione e inviandola via e-mail al [Responsabile di farmacovigilanza](#) della propria struttura di appartenenza o direttamente on-line sul sito AIFA.

La presente Nota Informativa è anche pubblicata sul sito dell'AIFA (<https://www.aifa.gov.it/>). Si raccomanda una consultazione regolare del sito per ottenere informazioni professionali e di servizio al cittadino.

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.

