



Comunicazione importante sulla sicurezza dei medicinali

Clozapina: aggiornamento delle raccomandazioni per il monitoraggio di routine dell'emocromo in relazione al rischio di agranulocitosi

Gentile professionista,

i titolari dell'omologazione dei medicinali a base di clozapina, in accordo con Swissmedic, desiderano informarla di quanto segue:

Sintesi

La clozapina aumenta il rischio di neutropenia e agranulocitosi. Per ridurre al minimo questo rischio, è necessario effettuare un monitoraggio regolare dell'emocromo (differenziale). Nuove evidenze hanno portato a una revisione delle raccomandazioni sui controlli ematici:

- **In futuro si dovrà monitorare l'emocromo con la conta assoluta dei neutrofili (*absolute neutrophil count*, ANC), poiché quest'ultima è più rilevante per valutare il rischio di neutropenia e agranulocitosi rispetto alla conta leucocitaria.**
- **Il valore soglia ANC per l'inizio di una terapia con clozapina è stato abbassato a $\geq 1'500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$).**
- **Sono state introdotte raccomandazioni più dettagliate per i pazienti con neutropenia etnica benigna (BEN). Tali pazienti possono iniziare un trattamento con clozapina in presenza di valori ANC $\geq 1'000/\text{mm}^3$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$).**
- **La frequenza dei controlli è stata modificata in base alle evidenze disponibili.**
- **A determinate condizioni, dopo una neutropenia lieve è possibile esporre di nuovo un paziente a un trattamento con clozapina.**
- **Come sempre, occorre informare i pazienti riguardo ai segni e ai sintomi di agranulocitosi (in particolare infezioni e disturbi simil-influenzali) ed esortarli a consultare immediatamente un medico in caso di necessità. Se compaiono tali sintomi, occorre monitorare senza indugio il valore ANC.**

Informazioni generali

La clozapina è un antipsicotico atipico indicato per il trattamento della schizofrenia resistente e, dopo fallimento della terapia standard, dei disturbi psicotici che si manifestano nella malattia di Parkinson. È inoltre indicata per la riduzione a lungo termine del comportamento suicidario ricorrente nei pazienti con schizofrenia e disturbo schizoaffettivo.

L'agranulocitosi rappresenta un rischio noto e potenzialmente letale associato all'uso di clozapina. Tramite un monitoraggio ematologico di routine è possibile individuare precocemente eventuali alterazioni dell'emocromo, riducendo al minimo tale rischio.

Nell'UE sono state aggiornate le raccomandazioni per il monitoraggio di routine dell'emocromo. Anche Swissmedic ha riesaminato il rischio, individuando a sua volta la necessità di aggiornare le raccomandazioni sul controllo del quadro ematico.

Nuove evidenze della letteratura scientifica suggeriscono che la neutropenia/agranulocitosi indotta da clozapina può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento, ma si osserva prevalentemente nel primo anno, con un picco di incidenza nelle prime 18 settimane di trattamento. Dopo questo periodo l'incidenza diminuisce e, nei pazienti senza un precedente episodio di neutropenia, si riduce progressivamente dopo due anni di trattamento. Un'ampia metanalisi (Myles et al. 2018)¹, che includeva dati provenienti da 108 studi condotti su 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 al 95 %: 2,7–5,2 %) e quella di neutropenia grave dello 0,9 % (IC al 95 %: 0,7–1,1 %). Analogamente, un ampio studio di coorte retrospettivo condotto in Australia/Nuova Zelanda (Northwood et al. 2024)² ha analizzato i dati di oltre 26'630 pazienti trattati con clozapina per un periodo di 32 anni (1990–2022). Questo studio ha rilevato che, nelle persone senza precedente esposizione a clozapina (n = 15'973), l'incidenza cumulativa di neutropenia grave che ha portato all'interruzione del trattamento si attestava allo 0,9 % dopo 18 settimane e all'1,4 % dopo 2 anni. Il tasso di incidenza settimanale per neutropenia grave che ha portato all'interruzione del trattamento ha raggiunto il picco (0,128 %) dopo 9 settimane, per poi scendere a una media mobile settimanale 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. 1996)³, che hanno esaminato oltre 6'300 pazienti di un programma nazionale di monitoraggio della clozapina. Ne è emerso che il picco di incidenza dell'agranulocitosi si è verificato nelle prime 6–18 settimane di trattamento, come conferma un ulteriore studio condotto in Cile (Mena et al. 2019)⁴. Questo studio, basato sui dati di un registro nazionale di farmacovigilanza relativi a oltre 5'000 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.

Misure e indicazioni per operatori sanitari

Sulla base dei dati disponibili, ora si raccomanda di monitorare l'emocromo con la conta assoluta dei neutrofili (ANC) anziché con la conta leucocitaria, come si usava fare in precedenza, perché l'ANC è più rilevante per la valutazione del rischio di neutropenia/agranulocitosi.

Sono stati definiti nuovi valori soglia ANC: nella popolazione generale, l'uso di clozapina deve essere limitato ai pazienti con ANC iniziale $\geq 1'500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$) e nella popolazione con neutropenia etnica benigna (BEN) ai soggetti con ANC $> 1'000$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$). 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.

La frequenza dei controlli è stata adeguata in base alle attuali conoscenze scientifiche.

Aggiornamento dei valori soglia ANC

- L'inizio del trattamento con clozapina è raccomandato solo nei pazienti con ANC $\geq 1'500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$) e nei pazienti con neutropenia etnica benigna (BEN) confermata con ANC $\geq 1'000/\text{mm}^3$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$).

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

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.

- I valori soglia ANC per l'inizio e la prosecuzione del trattamento sono stati modificati in linea con le definizioni standard di neutropenia lieve (ANC 1'000–1'500/mm³), moderata (ANC 500–999/mm³) e grave (ANC < 500/mm³).

Aggiornamento della frequenza dei controlli:

Tabella 1: Il valore ANC del paziente va monitorato con le seguenti modalità:

Controlli ANC a seconda della durata del trattamento*	
Durata del trattamento	Frequenza dei controlli
0–18 settimane	Settimanale
> 18 settimane – 52 settimane	Mensile
> 52 settimane – 24 mesi	Ogni 12 settimane
> 24 mesi	Annuale

*Le raccomandazioni si applicano solo se nell'intervallo di tempo in questione non si è verificato alcun episodio di neutropenia.

- Ad ogni visita è necessario informare i pazienti che, in caso di segni o sintomi di infezione, devono contattare immediatamente il medico. Se compaiono tali sintomi, occorre monitorare senza indugio il valore ANC.

Misure da intraprendere in base ai valori ANC:

- I pazienti con ANC < 1'000/mm³ ($< 1,0 \times 10^9/l$) devono interrompere immediatamente il trattamento, che non dovrà più essere ripreso. Per i pazienti con BEN confermata, il corrispondente valore soglia ANC è < 500/mm³ ($< 0,5 \times 10^9/l$). L'emocromo deve essere monitorato quotidianamente fino alla normalizzazione.
- Nel caso dei pazienti che durante il trattamento manifestano neutropenia lieve (1'000–1'500/mm³ [$1,0–1,5 \times 10^9/l$] risp. 500–1'000/mm³ [$0,5–1,0 \times 10^9/l$] nei pazienti con BEN), l'ANC deve essere monitorata due volte alla settimana fino alla stabilizzazione e in seguito a cadenza mensile per l'intera durata del trattamento.

Tabella 2: Misure da intraprendere in base ai valori ANC:

Numero di granulociti neutrofili ANC/mm³ (/l)		Misure necessarie
Popolazione generale	Pazienti con neutropenia etnica benigna	
$\geq 1'500$ ($\geq 1,5 \times 10^9$)	$\geq 1'000$ ($\geq 1,0 \times 10^9$)	Prosecuzione del trattamento con clozapina
1'000–1'500 ($1,0–1,5 \times 10^9$)	500–999 ($0,5–0,9 \times 10^9$)	Prosecuzione del trattamento con clozapina con controllo dell'emocromo due volte alla settimana fino alla stabilizzazione o fino all'aumento dei granulociti neutrofili; in seguito controlli mensili per l'intera durata del trattamento.
$< 1'000$ ($< 1,0 \times 10^9$)	< 500 ($< 0,5 \times 10^9$)	Interruzione immediata del trattamento con clozapina, controllo quotidiano dell'emocromo fino alla normalizzazione, monitoraggio delle infezioni. Non esporre nuovamente il paziente.

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

- I pazienti stabili (≥ 2 anni di trattamento) senza neutropenia possono riprendere il loro programma precedente, a prescindere dalla durata dell'interruzione.
- I pazienti con precedente neutropenia (*lieve*) o durata del trattamento breve (da > 18 settimane a 2 anni) necessitano di un monitoraggio intensificato, dopo interruzioni ≥ 3 giorni ma inferiori 4 settimane.
- I pazienti che hanno interrotto il trattamento per ≥ 4 settimane devono essere monitorati settimanalmente e il dosaggio deve essere ritarato, indipendentemente dalla durata del trattamento precedente e da un'eventuale neutropenia lieve pregressa.
- Nei pazienti trattati per ≤ 18 settimane con clozapina, dopo un'interruzione del trattamento l'emocromo deve essere monitorato settimanalmente per 18 settimane e in seguito a cadenza mensile.

Le informazioni su tutti i medicinali contenenti clozapina verranno aggiornate con le nuove informazioni relative ai valori soglia ANC e alla frequenza dei controlli adeguata al rischio di agranulocitosi indotta da clozapina.

Le informazioni aggiornate verranno pubblicate sul sito www.swissmedicinpro.ch.

Notifica di effetti indesiderati

Per la notifica di effetti indesiderati di medicinali, Swissmedic raccomanda di utilizzare il portale Electronic Vigilance System (EIVIS). Tutte le informazioni necessarie al riguardo sono disponibili su www.swissmedic.ch.

Dati di contatto dei titolari dell'omologazione

Se ha ulteriori domande o le occorrono maggiori informazioni, la preghiamo di rivolgersi ai titolari dell'omologazione indicati di seguito.

Titolare dell'omologazione interessato

Medicamento	Titolare dell'omologazione	Contatto
• N. omol. 37491, Leponex 25 mg, compresse • N. omol. 37491 Leponex 100 mg, compresse • N. omol. 68560 Clozapin Viatris 25 mg, compresse • N. omol. 68560 Clozapin Viatris 100 mg, compresse	Viatris Pharma GmbH Turmstrasse 24 CH-6312 Steinhausen	Tel: +41 768 55 55 Informazione medica: medinfo.ch@viatris.com Notifica di effetti indesiderati di medicinali: pv.switzerland@viatris.com
• N. omol. 66937 Clozapin Mepha 25 mg, compresse • N. omol. 66937 Clozapin Mepha 100 mg, compresse • N. omol. 66937 Clozapin Mepha 200 mg, compresse	Teva Pharma SA Kirschgartenstrasse 14 CH-4051 Basel	Informazione medica: medizinschweiz@mepha.ch Tel.: 0800 00 55 88 Notifica di effetti indesiderati di medicinali: pharmacovigilance@tevapharma.ch
• N. omol. 55696 Clopin eco 25, compresse • N. omol. 55696 Clopin eco 100, compresse	Sandoz Pharmaceuticals AG Suurstoffi 14 6343 Rotkreuz	Tel: +41 61 547 03 00 Informazione medica: Medwiss.switzerland@sandoz.com Notifica di effetti indesiderati di medicinali: adverse.event.switzerland@sandoz.com