**Komunikimi i Drejtpërdrejtë i Profesionistëve të Kujdesit Shëndetësor (DHPC)**

**Klozapinë: Rekomandime të përditësuara për monitorimin rutinor të vlerave të gjakut për riskun e agranulocitozës**

**I nderuar Profesionist i Kujdesit Shëndetësor,**

Mbajtësit e Autorizimit të Tregtimit të barnave që përmbajnë klozapinë, në marrëveshje me Agjencinë Evropiane të Barnave dhe Agjencinë Kombëtare të Barnave dhe Pajisjeve Mjekësore dëshiron t'ju informojë për sa vijon:

**Përmbledhje**

**Klozapina rrit riskun për neutropeni dhe agranulocitozë. Monitorimi i rregullt i vlerave të gjakut është në vend për të minimizuar këtë risk. Provat e reja kanë çuar në rekomandime të rishikuara të monitorimit.**

**Vlerat e rishikuara të ANC-së:**

• Kërkesa për monitorim për vlerat e qelizave të bardha të gjakut (WBC) është hequr pasi Numri Absolut i Neutrofileve (ANC) është i mjaftueshëm.

• Vlerat e ANC-së për fillimin dhe vazhdimin e trajtimit janë ndryshuar në përputhje me përkufizimet standarde të neutropenisë së lehtë (ANC: 1000–1500/mm³), të moderuar (ANC: 500999/mm³) dhe të rëndë (ANC <500/mm³).

• Fillimi i KLOZAPINËs rekomandohet vetëm tek pacientët me ANC ≥1500/mm3 (≥1.5x109/L) dhe tek pacientët me BEN të konfirmuar me ANC ≥1000/mm3 (≥1.0x109/L).

**Kërkesat e rishikuara të monitorimit të ANC:**

**•** ANC e pacientit duhet të monitorohet si më poshtë:

* çdo javë gjatë 18 javëve të para të trajtimit
* pastaj çdo muaj për 34 javët në vijim (domethënë, deri në përfundimin e vitit të parë të trajtimit)
* nëse nuk ka pasur histori neutropenie gjatë vitit të parë të trajtimit, monitorimi i ANC mund të reduktohet në një herë në çdo 12 javë
* nëse nuk ka pasur histori neutropenie gjatë dy viteve të para të trajtimit, ANC duhet të mblidhet një herë në vit

• Pacientëve duhet t'u kujtohet në çdo konsultë që të kontaktojnë menjëherë mjekun e tyre nëse shfaqen shenja ose simptoma të infeksionit. Në rast të simptomave të tilla, ANC duhet të kryhet menjëherë

• Monitorimi shtesë i ANC mund të merret në konsideratë tek pacientët më të moshuar, ose me trajtim të njëkohshëm me acid valproik, veçanërisht gjatë periudhës fillestare.

**Veprimet që duhen ndërmarrë në varësi të vlerave të ANC-së:**

**•** ANC-ja e pacientëve që përjetojnë neutropeni të lehtë (1000-1500/mm3) gjatë trajtimit që më pas stabilizohet dhe/ose zhduket, duhet të monitorohet çdo muaj gjatë gjithë trajtimit. Për pacientët me BEN të konfirmuar, pragu është ANC: 500-1000/mm3 (0.5-1.0 x109/L)

• Pacientët me një ANC <1000/mm3 (<1.0x109/L) duhet të ndërpresin menjëherë trajtimin dhe të mos riekspozohen. Për pacientët me BEN të konfirmuar, pragu është ANC <500/mm3 (<0.5x109/L). Pacientët duhet të monitorohen çdo javë për 4 javë në rast të ndërprerjes së plotë.

**Rekomandime për monitorimin e ANC pas rifillimit të klozapinës pas ndërprerjes së trajtimit për arsye jo-hematologjike:**

**•** Pacientët e qëndrueshëm (≥2 vjet trajtim) pa neutropeni mund të rifillojnë orarin e tyre të mëparshëm, pavarësisht nga kohëzgjatja e ndërprerjes

• Pacientët me neutropeni të mëparshme ose kohëzgjatje më të shkurtër trajtimi (>18 javë-2 vjet) kanë nevojë për monitorim më të afërt pas ndërprerjeve ≥3 ditë por më pak se 4 javë

• Pacientët që ndërprenë trajtimin për ≥4 javë kërkojnë monitorim javor dhe ri-titrim, pavarësisht nga kohëzgjatja e mëparshme e trajtimit dhe neutropenia e lehtë e mëparshme.

**Siguria e barit**

Klozapina është një antipsikotik atipik i treguar tek pacientët me skizofreni rezistente ndaj trajtimit dhe tek pacientët me skizofreni që kanë reaksione të rënda dhe të pakorrektueshme neurologjike ndaj agjentëve të tjerë antipsikotikë. Është gjithashtu i treguar në çrregullimet psikotike që ndodhin gjatë rrjedhës së sëmundjes së Parkinsonit, në rastet kur trajtimi standard ka dështuar. Agranulocitoza, një rrezik i njohur i lidhur me përdorimin e klozapinës, minimizohet përmes monitorimit rutinor hematologjik, siç përshkruhet në përmbledhjen e karakteristikave të produktit (SPC). Pas një shqyrtimi në të gjithë BE-në nga Agjencia Evropiane e Barnave (EMA) e rrezikut të neutropenisë dhe agranulocitozës me klozapinë, rekomandimet për monitorimin rutinor të vlerave të gjakut janë rishikuar.

Dëshmi të reja nga literatura shkencore sugjerojnë se, megjithëse neutropenia e shkaktuar nga klozapina mund të ndodhë në çdo kohë gjatë trajtimit, ajo vërehet kryesisht gjatë vitit të parë, me incidencën që arrin kulmin në 18 javët e para të trajtimit. Pas kësaj pike kohore, incidenca zvogëlohet, duke u bërë progresivisht më e ulët pas dy vitesh trajtimi tek pacientët pa episode të mëparshme të neutropenisë. Një metanalizë e madhe nga Myles et al. (Acta Psychiatr Scand 2018: 138: 101–109)1, e cila përfshinte të dhëna nga 108 studime që përfshinin mbi 450,000 pacientë të ekspozuar ndaj klozapinës, raportoi se incidenca maksimale e neutropenisë së rëndë ndodhi gjatë muajit të parë të trajtimit, me 89% të ngjarjeve totale të regjistruara në 24 muaj dhe vetëm një rritje të vogël në 36 muaj e mëtej. Incidenca e neutropenisë së shoqëruar me klozapinë ishte 3.8% (95% CI: 2.7-5.2%) dhe neutropenia e rëndë 0.9% (95% CI: 0.71.1%). Në mënyrë të ngjashme, një studim i madh retrospektiv i kohortës i kryer në Australi/Zelandën e Re (Lancet Vol 11 Janar 2024)2 analizoi të dhënat nga mbi 26,630 pacientë të trajtuar me klozapinë në një periudhë prej 32 vitesh (1990 2022). Ky studim zbuloi se, tek njerëzit pa ekspozim të mëparshëm ndaj klozapinës (n=15 973), incidenca kumulative e neutropenisë serioze që çoi në ndërprerjen e trajtimit ishte 0.9% në 18 javë dhe 1.4% në 2 vjet. Shkalla e incidencës javore për neutropeninë serioze që çoi në ndërprerje arriti kulmin në 9 javë (0.128%) dhe ra në një incidencë mesatare javore prej 0.001% pas 2 vjetësh. Këto gjetje mbështeten gjithashtu nga analizat e bazuara në regjistra nga Mbretëria e Bashkuar dhe Irlanda (Atkin et al. Br J Psychiatry)3 të cilat ekzaminuan mbi 6,300 pacientë në një shërbim kombëtar të monitorimit të klozapinës, duke treguar se incidenca maksimale e agranulocitozës ishte në 6-18 javët e para të trajtimit, dhe nga një regjistër në Kili (Mena et al.Int Clin Psychopharmacol 2019).4 Ky studim, bazuar në të dhënat nga një regjistër kombëtar i farmakovigjilencës midis mbi 5000 personave në Kili që filluan të merrnin klozapinë, tregoi se 87.9% e rasteve të neutropenisë së rëndë ndodhën në 18 javët e para. Për më tepër, monitorimi tani rekomandohet të bazohet vetëm në Numrin Absolut të Neutrofileve (ANC), duke u përafruar me provat aktuale se ANC është një shënues më specifik dhe klinikisht i rëndësishëm për vlerësimin e rrezikut të neutropenisë. Prandaj, kërkesa për monitorimin e vlerave të qelizave të bardha të gjakut (WBC) është hequr. Vlerat e reja të ANC duhet të merren në konsideratë për pacientët në përgjithësi, si dhe për pacientët me Neutropeni Beninje Etnike (BEN). Përdorimi i klozapinës duhet të kufizohet në popullatën e përgjithshme tek pacientët me ANC fillestare ≥1500/mm3 (≥1.5x109/L), dhe tek pacientët me Neutropeni Beninje Etnike (BEN) tek ata me ANC ≥1000 (≥1.0x109/L). Ulja e vlerave të ANC për pacientët me BEN nuk kompromenton sigurinë e pacientit dhe ndihmon në parandalimin e ndërprerjes së panevojshme të trajtimit.

Prandaj, informacioni i produktit për të gjitha barnat që përmbajnë klozapinë do të përditësohet për të pasqyruar vlerat e rishikuara të ANC dhe frekuencën e monitorimit për rrezikun e agranulocitozës së lidhur me klozapinë.

**THIRRJE PËR RAPORTIM**

Raportimi i efekteve të padëshiruara të dyshuara është shumë rëndësishëm. Ai lejon monitorimin e vazhdueshëm të bilancit risk/përfitim të barit. Profesionistët e kujdesit shëndetësor duhet të raportojnë çdo efekt të padëshiruar të dyshuar nëpërmjet sistemit kombëtar të raportimit në faqen zyrtare të AKBPM. <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/al/aladr>