

## Tibb işçisini məlumatlandırma məktubu

24.09.2025

### **Mövzu: Klozapinin istifadəsi fonunda inkişaf edən aqranulositoz riski zamanı hemoqrama müntəzəm nəzarət məqsədilə yenilənmiş tövsiyələr**

Hörmətli tibb işçisi,

Bu məktubun məqsədi Klozapinin istifadəsi fonunda inkişaf edən aqranulositoz riski zamanı hemoqrama müntəzəm nəzarət məqsədilə yenidən hazırlanmış tövsiyələrlə bağlı Sizi məlumatlandırmaqdır. Bu məktub "Viatris Pharma GmbH", İsveçrə şirkətinin verdiyi məlumatlara əsasən, Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi "Analitik Ekspertiza Mərkəzi" publik hüquqi şəxsinin Farmakonezarət şöbəsi ilə razılaşdırılaraq hazırlanmışdır. Məktuba [www.pharma.az](http://www.pharma.az) internet saytından da baxa bilərsiniz.

### **Xülasə**

Klozapin neytropeniya və aqranulositoz riskini artırır. Riski azaltmaq məqsədilə qanın ümumi analizinin müntəzəm monitorinqi aparılmış və əldə edilmiş yeni sübutlar mövcud tövsiyələrin yenidən tərtib edilməsinə səbəb olmuşdur.

### Yenidən nəzərdən keçirilmiş mütləq neytrofil sayı (ANC) göstəricisi

- Ağ qan hüceyrəsi (WBC) üçün monitorinq tələbi mütləq neytrofil sayı (ANC) yetərli olduğuna görə çıxarılmışdır.
- Müalicəyə başlamaq və davam etmək üçün mütləq neytrofil sayı göstəricisinə yüngül (mütləq neytrofil sayı: 1000-1500/mm<sup>3</sup>), orta (mütləq neytrofil sayı: 500-999/mm<sup>3</sup>) və ağır dərəcəli neytropeniya (mütləq neytrofil sayı <500/mm<sup>3</sup>) kimi standart təriflərə müvafiq düzəlişlər edilmişdir.
- Klozapin qəbuluna başlamaq yalnız mütləq neytrofil sayı  $\geq 1500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ ) olan, eləcə də mütləq neytrofil sayı  $\geq 1000/\text{mm}^3$  ( $\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$ ) ilə xoşxassəli etnik neytropeniya (BEN) olduğu təsdiqlənən pasiyentlərə tövsiyə edilir.

### Yenidən nəzərdən keçirilmiş mütləq neytrofil sayının monitorinqi zamanı tələblər

- Pasiyentin mütləq neytrofil sayı göstəricisinə aşağıdakı kimi nəzarət edilməlidir:



- müalicənin ilk 18 həftəsində hər həftə
- daha sonra növbəti 34 həftə ərzində hər ay (yəni, müalicənin ilk ili tamamlanana kimi)
- müalicənin ilk ilində anamnezdə neytropeniya olmayıbsa, mütləq neytrofil sayının monitorinqi 12 həftədə bir həyata keçirilə bilər.
- müalicənin ilk iki ilində anamnezdə neytropeniya olmayıbsa, mütləq neytrofil sayı ildə bir dəfə yoxlanılmalıdır.
- Pasiyentlərə hər konsultasiya zamanı infeksiyanın hər hansı əlaməti və ya simptomu inkişaf etdikdə, dərhal həkimə müraciət etmələri bildirilməlidir. Belə simptomlar baş verdikdə mütləq neytrofil sayı dərhal yoxlanılmalıdır.
- Yaşlı xəstələrdə və ya xüsusilə başlanğıc müddətdə yanaşı olaraq, valproy turşusu qəbul edən zaman əlavə olaraq, mütləq neytrofil sayının monitorinqi nəzərdən keçirilə bilər.

Mütləq neytrofil sayı dəyərlərindən asılı olaraq atılan addımlar:

- Müalicə zamanı sonradan stabilləşən və/və ya keçib gedən yüngül neytropeniya ( $1000-1500/\text{mm}^3$ ) keçirmiş pasiyentlərin mütləq neytrofil sayı göstəricisinə müalicə müddətində hər ay nəzarət edilməlidir. Xoşxassəli etnik neytropeniyanın təsdiqləndiyi pasiyentlərdə mütləq neytrofil sayı həddi  $500-1000/\text{mm}^3$  ( $0.5-1.0 \times 10^9/\text{L}$ ) təşkil edir.
- Mütləq neytrofil sayı göstəricisi  $<1000/\text{mm}^3$  ( $<1.0 \times 10^9/\text{L}$ ) olan pasiyentlər müalicəni dərhal dayandırılmalı və yenidən başlamamalıdır. Xoşxassəli etnik neytropeniya olduğu təsdiqlənmiş pasiyentlərdə mütləq neytrofil sayı həddi  $<500/\text{mm}^3$  ( $<0.5 \times 10^9/\text{L}$ ) təşkil edir. Müalicənin tamamilə dayandırıldığı hallarda pasiyentlər 4 həftə ərzində hər həftə olmaqla, yoxlamadan keçməlidir.

Qeyri-hematoloji səbəblərə görə müalicə dayandırıldıqdan sonra klozapin qəbuluna yenidən başlandıqda mütləq neytrofil sayının monitorinqi üçün tələblər:

- Neytropeniya olmayan stabil vəziyyətdə olan pasiyentlərdə (2 il və ya daha uzun müddət davam edən müalicə) fasilə müddətindən asılı olmayaraq əvvəlki müalicə rejimlərinə davam edilə bilər.
- Əvvəllər neytropeniya qeyd edilmiş və ya qısamüddətli müalicə alan (18 həftədən çox-2 il) pasiyentlərə 3 gün və daha çox, lakin 4 həftədən az fasilədən sonra sıx nəzarət edilməlidir.
- 4 həftə və ya daha uzun müddət ərzində müalicəni dayandıran pasiyentlərdə əvvəlki müalicə müddəti və əvvəlki yüngül neytropeniyadan asılı olmadan həftəlik monitorinq və yenidən titrləmə tələb edilir.

## **Təhlükəsizlik probleminin təsviri**



Klozapin müalicəyə rezistent və digər neyroleptiklərə qarşı ağır, müalicə olunmayan nevroloji əlavə təsirlər qeyd edilmiş şizofreniya xəstələrində istifadə olunan atipik antipsixotik preparatdır. Standart müalicə uğursuz olduqda Parkinson xəstəliyi zamanı yaranan psixi pozğunluqlarda təyin edilir.

Klozapin istifadəsi ilə əlaqəli məlum risk olan aqranulositoz dərman vasitəsinin içlik vərəqəsində də göstərildiyi kimi müntəzəm hemotoloji monitoring ilə minimuma endirilir.

Avropa Dərman Agentliyi (EMA) tərəfindən klozapinin istifadəsi ilə əlaqəli neytropeniya və aqranulositoz riski üzrə Avropa İttifaqında aparılan yoxlamadan sonra hemoqramın monitoringi üçün tələblər yenidən işlənib hazırlanmışdır.

Elmi ədəbiyyatdan əldə edilən yeni sübutlar təklif edir ki, klozapinlə əlaqəli neytropeniya müalicə müddətində istənilən vaxt baş versə də, əsasən müalicənin ilk ilində müşahidə edilir. Belə halların əksəriyyəti müalicənin ilk 18 həftəsində baş verir. Bu vaxtdan sonra hadisələrin sayı azalır, əvvəllər neytropeniya keçirməmiş pasiyentlərdə isə iki illik müalicədən sonra tədricən azalır. Klozapin qəbul etmiş 450000 pasiyenti əhatə edən 108 tədqiqatdan əldə edilmiş məlumatın daxil edildiyi Myles və digərlərinin apardığı böyük metaanalizdə (*Acta Psychiatr Scand* 2018; 138: 101-109)<sup>1</sup> bildirilir ki, kəskin neytropeniya ən çox müalicənin birinci ayında, ümumi hadisələrin 89%-i 24-cü ayda qeydə alınmış və 36 aydan sonra isə rastgəlinmə tezliyində kiçik artım müşahidə edilmişdir. Klozapinlə əlaqəli neytropeniya halları 3,8% (95% El: 2,7-5,2%) və kəskin neytropeniya isə 0,9% (95

% El: 0,7-1,1%) təşkil etmişdir. Oxşar olaraq Avstraliya / Yeni Zelandiyada aparılan böyük retrospektiv kohort tədqiqat (*Lancet Cild 11 Yanvar 2024-cü il*)<sup>2</sup> 32 illik müddət ərzində (1990-2022) klozapinlə müalicə alan 26630 pasiyentdən əldə edilmiş məlumatı təhlil etmişdir. Bu tədqiqatda müəyyən edilmişdir ki, əvvəllər klozapin qəbul etməmiş insanlarda (n=15 973) müalicənin dayandırılmasına səbəb olan ciddi neytropeniya halları 18 həftədə 0,9% və 2 ildə 1,4% təşkil etmişdir. Müalicənin dayandırılmasına səbəb olan ciddi neytropeniya hallarının həftəlik sayı 9 həftədə ən yüksək həddinə çatmış (0,128%) və 2 il ərzində həftəlik orta göstərici 0,001%-ə düşmüşdür.

Bu tapıntılar həmçinin Birləşmiş Krallıq və İrlandiyada (Atkin et al. *Br J Psychiatry*)<sup>3</sup> 6300 pasiyentin milli klozapin monitoringi xidmətində aqranulositozun ən yüksək göstəricisinin müalicənin ilk 6-18 həftəsində olduğunu göstərən reyestr əsaslı təhlil ilə və Çilidə müvafiq reyestrlə təsdiqlənmişdir (Mena et al. *Int Clin Psychopharmacol* 2019).<sup>4</sup> Çilidə klozapin qəbul etməyə başlayan 5000 insan arasında aparılan milli farmakonəzarət reyestrindən əldə edilmiş məlumatlara əsasən bu tədqiqat göstərmişdir ki, kəskin neytropeniya hallarının 87,9%-i ilk 18 həftədə baş vermişdir.

<sup>1</sup> Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Kisely S, Galletly C, Bird R, Siskind D. Klozapinlə əlaqəli neytropeniya ilə bağlı epidemiologiyayı araşdıran meta-analiz. *Acta Psychiatr Scand*. 2018 Aug;138(2):101-109. doi: 10.1111/acps.12898. Elektron nəşr 21 may 2018-ci il. PMID: 29786829.

<sup>2</sup> Northwood K, Myles N, Clark SR, Every-Palmer S, Myles H, Kisely S, Warren N, Siskind D. Avstraliya və Aotearoa Yeni Zelandiya üzrə klozapin qəbul edən insanlar arasında klozapinlə əlaqəli neytropeniyanın epidemiologiyayı qiymətləndirmək: retrospektiv kohort tədqiqatı. *Lancet Psixiatriya*. Yanvar 2024;11(1):27-35. doi: 10.1016/S2215-0366(23)00343-7. Elektron nəşr 28 noyabr 2023-cü il PMID: 38040009.

<sup>3</sup> Atkin K, Kendall F, Gould D, Freeman H, Liberman J, O'Sullivan D. Birləşmiş Krallıq və İrlandiyada klozapin qəbul edən pasiyentlərdə neytropeniya və aqranulositoz. *Br J Psixiatriya*. Oktyabr 1996;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. Latin Amerikasında klozapinlə əlaqəli neytropeniya: 5380 Çilili istifadəçidən alınan hadisə haqqında hesabat. *Int Clin Psychopharmacol*. Sentyabr 2019;34(5):257-263. doi: 10.1097/YIC.0000000000000270. PMID: 31094900.



Bundan əlavə, hal-hazırda monitorinqin mütləq neytrofil sayına (ANC) əsaslanması tövsiyə edilir. Mütləq neytrofil sayının neytropeniya riskini qiymətləndirmək üçün daha spesifik və klinik əhəmiyyətli bir göstərici olduğu cari sübutlara uyğundur. Beləliklə, ağ qan hüceyrələrinin (WBC) sayının monitorinqi ilə bağlı tələblər aradan qaldırılmışdır.

Ümumilikdə pasiyentlər, eləcə də xoşxassəli etnik neytropeniya (BEN) olan pasiyentlər üçün yeni mütləq neytrofil sayı hədləri nəzərə alınmalıdır. Klozapin istifadəsi ümumi əhali arasında ilkin mütləq neytrofil sayı səviyyəsi  $\geq 1500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ ) olan pasiyentlər və xoşxassəli etnik neytropeniya olan pasiyentlər arasında mütləq neytrofil sayı səviyyəsi  $\geq 1000$  ( $\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$ ) olanlarla məhdudlaşmalıdır. Xoşxassəli etnik neytropeniya olan pasiyentlərdə mütləq neytrofil sayı hədlərini aşağı salmaq pasiyentlərin təhlükəsizliyini pozmur və lazımsız müalicənin dayandırılmasının qarşısını almağa kömək edir.

Buna görə də, tərkibində klozapin olan bütün dərman vasitələrinin içlik vərəqəsi yenidən işlənmiş mütləq neytrofil sayı hədlərini və klozapinlə bağlı aqranulositoz riskinin monitorinq tezliyini əks etdirmək üçün yenilənəcəkdir.

#### Əlavə təsir haqqında bildirişin vacibliyi

Klozapin tərkibli dərman vasitələrini istifadə edərkən yuxarıda göstərilən xəbərdarlıqlara diqqət edilməsini və yaranan əlavə təsirlər haqqında məlumatları Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin "Analitik Ekspertiza Mərkəzi" publik hüquqi şəxsinin Farmakonəzarət şöbəsinə (Ünvan: AZ1065, Azərbaycan Respublikası; Bakı şəh., Yasamal rayonu, C.Cabbarlı küç.34.; Faks: (+99412) 596-07-16; e-mail: [adr@pharma.az](mailto:adr@pharma.az); Tel.: (+99412) 596-05-20, Qaynar xətt (+99412) 596-07-12), Mob.: (+99450) 246-93-84) və Leponeks dərman vasitəsinin istifadəsi zamanı yaranan əlavə təsirləri [az.pv@cratia.ua](mailto:az.pv@cratia.ua) email ünvanına/ [infosafety.cis@viatris.com](mailto:infosafety.cis@viatris.com) elektron poçtu vasitəsilə farmakonəzarət üzrə məsul şəxsə bildirməyinizi xatırladıq.

Hörmətlə,

Farmakonəzarət üzrə məsul şəxs

Eldəniz Həsənov

