

COMUNICACIÓN DIRIGIDA A PROFESIONALES SANITARIOS

Clozapina: actualización de las recomendaciones de los controles hematológicos por el riesgo de agranulocitosis

8 de septiembre de 2025

Estimado profesional sanitario:

Los titulares de las autorizaciones de comercialización de medicamentos que contienen clozapina, de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), desean informarle de lo siguiente:

Resumen:

Dadas las nuevas evidencias, se han actualizado las recomendaciones de los controles hematológicos que se realizan a los pacientes para disminuir el riesgo de complicaciones derivadas de la neutropenia y agranulocitosis asociadas al tratamiento con clozapina.

Umbral de RAN actualizado:

- Se ha eliminado el requisito del recuento leucocitario ya que el Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) es suficiente
- Los umbrales del RAN para el inicio y continuación del tratamiento se han modificado de acuerdo con las definiciones estándar de neutropenia leve (RAN 1000-1500/mm³), moderada (500-999/mm³) y grave (<500/mm³)
- El inicio de tratamiento con clozapina solo se recomienda en pacientes con RAN $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$) y en pacientes con Neutropenia Étnica Benigna (NEB) confirmada con RAN $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{L}$).

Requisitos actualizados de monitorización de RAN:

- El RAN del paciente debe controlarse de la siguiente manera:
 - semanalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento
 - luego mensualmente durante las siguientes 34 semanas (es decir, hasta la finalización del primer año de tratamiento)
 - si no ha habido neutropenia durante el primer año de tratamiento, la monitorización del RAN puede reducirse a una vez cada 12 semanas
 - si no ha habido neutropenia durante los dos primeros años de tratamiento, se debe medir el RAN una vez al año
- Se debe recordar a los pacientes en cada consulta que contacten con su médico de inmediato si presentan signos o síntomas de infección. En caso de presentarlos, debe realizarse un RAN urgentemente
- Se puede valorar el recuento adicional del RAN en pacientes de edad avanzada, o en tratamiento concomitante con ácido valproico, especialmente durante el inicio del tratamiento.

Medidas a tomar según los valores de RAN:

- El RAN de los pacientes que experimentan neutropenia leve (1000-1500/mm³) durante el tratamiento, que posteriormente se estabiliza y/o resuelve, debe monitorizarse mensualmente
-

durante todo el tratamiento. Para los pacientes con NEB confirmada, el umbral del RAN es: 500-1000/mm³ (0,5-1,0 x10⁹/L)

- Los pacientes con un RAN <1000/mm³ (1,0x10⁹/L) deben interrumpir inmediatamente el tratamiento y no volver a exponerse. Para pacientes con NEB confirmada, el umbral del RAN es <500/mm³ (<0,5x10⁹/L). En caso de interrupción completa, los pacientes deben ser controlados semanalmente durante 4 semanas.

Recomendaciones para la monitorización del RAN al reanudar la clozapina tras la interrupción del tratamiento por motivos no hematológicos:

- Los pacientes estables (≥2 años de tratamiento) sin neutropenia pueden reanudar su pauta previa, independientemente de la duración de la interrupción.
- Los pacientes con neutropenia previa o duración más corta del tratamiento (>18 semanas-2 años), después de interrupciones ≥3 días pero < 4 semanas necesitan un seguimiento más estrecho.
- Los pacientes que interrumpan el tratamiento durante ≥4 semanas requieren monitorización semanal y retitulación, independientemente de la duración previa del tratamiento y de los antecedentes de neutropenia leve.

Antecedentes sobre este asunto de seguridad

La clozapina es un antipsicótico atípico indicado en pacientes esquizofrénicos resistentes a tratamiento y en pacientes esquizofrénicos que presenten reacciones adversas neurológicas graves y no tratables con otros fármacos antipsicóticos, incluyendo un antipsicótico atípico. También está indicado en los trastornos psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de Parkinson, en los casos en los que haya fallado el tratamiento estándar.

Para minimizar el riesgo de complicaciones derivadas de la agranulocitosis, un riesgo bien conocido asociado con el uso de clozapina, se realizan controles hematológicos periódicos, como se describe en la Ficha Técnica (FT) del medicamento.

Tras una revisión a nivel europeo realizada por la Agencia Europea de Medicamentos sobre el riesgo de neutropenia y agranulocitosis con clozapina, se han actualizado las recomendaciones de los controles hematológicos periódicos.

Las nuevas evidencias científicas sugieren que, aunque la neutropenia inducida por clozapina puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento, su aparición es más frecuente durante el primer año, con una incidencia máxima en las primeras 18 semanas de tratamiento. A partir de este momento, la incidencia disminuye, reduciéndose progresivamente tras dos años de tratamiento en pacientes sin episodios previos de neutropenia. En un gran metaanálisis de Myles et al. (*Acta Psychiatr Scand* 2018; 138: 101–109),¹ que incluyó datos de 108 estudios con más de 450 000 pacientes expuestos a clozapina, se observó que la incidencia máxima de neutropenia grave ocurrió durante el primer mes de tratamiento, registrándose el 89% del total de los eventos a los 24 meses con solo un aumento marginal a los 36 meses y en adelante. La incidencia de neutropenia asociada a clozapina fue del 3,8% (IC del 95%: 2,7-5,2%) y de neutropenia grave del 0,9% (IC del 95%: 0,7-1,1%). De manera similar, un gran estudio de cohorte retrospectivo realizado en Australia y Nueva Zelanda (*Lancet Vol 11 de enero de 2024*)² analizó datos de más de 26 630

¹ Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Kisely S, Galletly C, Bird R, Siskind D. Metaanálisis que examina la epidemiología de la neutropenia asociada a la clozapina. *Acta Psychiatr Scand*. 2018 Agosto; 138(2):101-109. doi: 10.1111/acps.12898. Epub 21 de mayo de 2018. PMID: 29786829.

² Northwood K, Myles N, Clark SR, Every-Palmer S, Myles H, Kisely S, Warren N, Siskind D. Evaluación de la epidemiología de la neutropenia asociada a la clozapina entre las personas que toman clozapina en Australia y Aotearoa Nueva Zelanda: un estudio de cohorte retrospectivo. *Lancet Psychiatry*. enero de 2024; 11(1):27-35. doi: 10.1016/S2215-0366(23)00343-7. Epub 28 de noviembre de 2023. PMID: 38040009.

pacientes tratados con clozapina en un periodo de 32 años (1990-2022). Este estudio encontró que, en personas sin exposición previa a clozapina (n = 15 973), la incidencia acumulada de neutropenia grave que condujo al cese del tratamiento fue del 0,9% a las 18 semanas y del 1,4% a los 2 años. La tasa de incidencia semanal de neutropenia grave que llevó a la suspensión del tratamiento alcanzó su punto máximo a las 9 semanas (0,128%) y descendió a una tasa de incidencia semanal promedio móvil de 0,001% a los 2 años.

Estos hallazgos también han sido corroborados por análisis basados en registros del Reino Unido e Irlanda (Atkin *et al. Br J Psychiatry*)³, que evaluaron más de 6300 pacientes en un servicio nacional de monitorización de clozapina, mostrando que la incidencia máxima de agranulocitosis tuvo lugar en las primeras 6-18 semanas de tratamiento. Asimismo, un registro en Chile (Mena *et al. Int Clin Psychopharmacol* 2019)⁴, basado en datos de un registro nacional de farmacovigilancia con más de 5000 personas que iniciaron tratamiento con clozapina, mostró que el 87,9% de los casos graves de neutropenia ocurrieron en las primeras 18 semanas.

Además, ahora se recomienda que la monitorización se base únicamente en el Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN), de acuerdo con la evidencia actual de que el RAN es un marcador más específico y clínicamente relevante para evaluar el riesgo de neutropenia. Por lo tanto, se ha eliminado el requisito de realizar el recuento leucocitario.

Se deben considerar nuevos umbrales del RAN para todos los pacientes, incluidos aquellos con NEB. El uso de clozapina debe limitarse en la población general a pacientes con un RAN inicial $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$), y en pacientes con NEB a aquellos con un RAN ≥ 1000 ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$). La reducción de los umbrales de RAN para los pacientes con NEB no compromete la seguridad del paciente y ayuda a prevenir la interrupción innecesaria del tratamiento.

La ficha técnica y prospecto de todos los medicamentos que contienen clozapina se actualizará para reflejar los nuevos umbrales del RAN y la frecuencia de monitorización del riesgo de agranulocitosis asociado a la clozapina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del [Centro Autonómico de Farmacovigilancia](https://www.notificaRAM.es) correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>.

Adicionalmente también se pueden notificar al Departamento de Farmacovigilancia de los laboratorios titulares en los datos de contacto indicados en el anexo a esta comunicación.

³ Atkin K, Kendall F, Gould D, Freeman H, Liberman J, O'Sullivan D. Neutropenia y agranulocitosis en pacientes que reciben clozapina en el Reino Unido e Irlanda. *Br J Psiquiatría*. Octubre de 1996; 169(4):483-8. doi: 10.1192/bjp.169.4.483. PMID: 8894200.

⁴ Mena CI, Nachar RA, Crossley NA, González-Valderrama AA. Neutropenia asociada a clozapina en América Latina: reporte de incidencia de 5380 usuarios chilenos. *Int Clin Psicofarmacol*. septiembre de 2019; 34(5):257-263. doi: 10.1097/YIC.0000000000000270. PMID: 31094900.

Datos de contacto de las compañías farmacéuticas

Compañía / Medicamento	Datos de contacto	Nombre y cargo
Viartis Healthcare Limited - Leponex 25 mg comprimidos - Leponex 100 mg comprimidos	Teléfono / Correo electrónico Telf: (+34) 900 102 712 Email: phvg.spain@viartis.com	Persona de contacto Mireia González Olmos Responsable Local de Farmacovigilancia
Adamed Laboratorios, S.L.U. - Nemea 25 mg comprimidos EFG - Nemea 100 mg comprimidos EFG - Nemea 200 mg comprimidos - Nemea 25 mg comprimidos bucodispersables EFG - Nemea 100 mg comprimidos bucodispersables EFG - Nemea 200 mg comprimidos bucodispersables	Teléfono / Correo electrónico Telf: (+34) 913 571 125 Email: farmacovigilancia.adamed@aegisana.com / registros@adamed.com	Persona de contacto Marta Manzanares Regulatory Affairs, Quality Assurance, Pharmacovigilance & Medical Department Manager Eva Sobreviela EU-QPPV / Persona de Contacto Local de Farmacovigilancia
Aurovitas Spain, S.A.U. - Clozapina Aurovitas 100 mg comprimidos EFG - Clozapina Aurovitas 200 mg comprimidos	Telf: (+34) 91 630 86 45 Email: pharmacovigilance.spain@aurobindo.com	Persona de contacto Beatriz Hernández Blanco Persona de Contacto de Farmacovigilancia en España
Laboratorio STADA, S.L. Clozapina STADA 25 mg comprimidos EFG	Teléfono / Correo electrónico Telf: (+34) 93 470 69 16 Email: farmacovigilancia@stada.es	Persona de contacto Daniel Magdaleno Urrutia

• Clozapina STADA 100 mg comprimidos EFG • Clozapina STADA 200 mg comprimidos		Responsable Local de Farmacovigilancia
--	--	--