

Clozapin kann Agranulozytose verursachen. Die Anwendung ist beschränkt auf

- **Patienten mit Schizophrenie, die auf andere Antipsychotika nicht ansprechen oder diese nicht vertragen, oder Patienten mit Psychosen bei Parkinsonerkrankung, wenn andere medikamentöse Behandlungen erfolglos waren (siehe Abschnitt 4.1),**
- **Patienten mit normalem Blutbild [Leukozytenzahl $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) und Zahl der neutrophilen Granulozyten $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($>2,0 \times 10^9/\text{l}$)], und**
- **Patienten, bei denen regelmäßige Kontrollen der Leukozyten und neutrophilen Granulozyten nach folgendem Schema durchgeführt werden können: wöchentlich während der ersten 18 Wochen der Behandlung und danach mindestens alle 4 Wochen während der gesamten Behandlungszeit. Die Überwachung des Blutbildes muss während der gesamten Behandlung und über einen Zeitraum von weiteren 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Clozapin erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).**

Der verschreibende Arzt muss die geforderten Sicherheitsmaßnahmen in vollem Umfang erfüllen. Bei jeder Konsultation muss der Patient, der Clozapin erhält, daran erinnert werden, den Arzt bei jeder Art von Infektion, die sich zu entwickeln beginnt, sofort zu kontaktieren. Besondere Aufmerksamkeit sollte gerichtet werden auf Grippe-ähnliche Beschwerden wie Fieber, Halsschmerzen oder andere Anzeichen einer Infektion, die Anzeichen einer Neutropenie sein können (siehe Abschnitt 4.4).

Clozapin darf nur unter strikter medizinischer Überwachung angewendet werden unter Beachtung der behördlichen Empfehlungen (siehe Abschnitt 4.4).

Myokarditis

Die Anwendung von Clozapin ist mit dem erhöhten Risiko einer Myokarditis verbunden, die in seltenen Fällen tödlich verlaufen ist. Insbesondere in den ersten 2 Monaten der Behandlung ist von einem erhöhten Risiko auszugehen. Selten wurden auch tödliche Fälle einer Kardiomyopathie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Verdacht auf Myokarditis oder Kardiomyopathie besteht bei Patienten, die, insbesondere in den ersten 2 Monaten der Behandlung, eine Ruhetachykardie und/oder Palpitationen, Arrhythmien, Schmerzen in der Brust und andere Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz (z.B. unerklärliche Müdigkeit, Atembeschwerden, Kurzatmigkeit) oder Myokardinfarkt-ähnliche Symptome entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Verdacht auf Myokarditis oder Kardiomyopathie ist Clozapin sofort abzusetzen und der Patient unverzüglich zu einem Kardiologen zu überweisen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit einer bestehenden oder vorbekannten Clozapin-induzierten Myokarditis oder Kardiomyopathie dürfen nicht wieder mit Clozapin behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lanolept 25 mg-Tabletten
Lanolept 50 mg-Tabletten
Lanolept 100 mg-Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lanolept 25 mg-Tabletten

Jede Tablette enthält 25 mg Clozapin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 48 mg Lactose-Monohydrat.

Lanolept 50 mg-Tabletten

Jede Tablette enthält 50 mg Clozapin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 96 mg Lactose-Monohydrat.

Lanolept 100 mg-Tabletten

Jede Tablette enthält 100 mg Clozapin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 192 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Lanolept 25 mg-Tabletten

Gelbe, runde Tabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten und der Prägung „CPN 25“ auf einer Seite.

Lanolept 50 mg-Tabletten

Gelbe, runde Tabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten und der Prägung „CPN 50“ auf einer Seite.

Lanolept 100 mg-Tabletten

Gelbe, runde Tabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten und der Prägung „CPN 100“ auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapieresistente Schizophrenie

Clozapin ist zur Behandlung therapieresistenter Schizophrenie und schizophrener Patienten angezeigt, die mit schweren, nicht zu behandelnden neurologischen unerwünschten Reaktionen auf andere Antipsychotika einschließlich eines atypischen Antipsychotikums reagieren.

Therapieresistenz ist definiert als Ausbleiben befriedigender klinischer Besserung trotz Verwendung angemessener Dosen von mindestens zwei verschiedenen Antipsychotika einschließlich eines atypischen Antipsychotikums, die für eine angemessene Dauer verabreicht wurden.

Psychosen im Verlauf eines Morbus Parkinson

Clozapin ist auch bei Psychosen im Verlauf eines Morbus Parkinson nach Versagen der Standardtherapie angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis ist individuell einzustellen. Dem Patienten ist die niedrigste therapeutisch wirksame Dosis zu verabreichen.

Für nicht realisierbare/durchführbare Dosierungen in dieser Stärke sind andere Stärken von diesem Arzneimittel erhältlich. Eine vorsichtige Dosissteigerung und ein Dosierungsschema mit über den Tag verteilten Dosen sind notwendig, um die Risiken einer Hypotonie, von Krampfanfällen und Sedierung zu minimieren.

Die Behandlung mit Clozapin darf nur bei Patienten mit einer Leukozytenzahl von $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) und einer Zahl der neutrophilen Granulozyten von $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) innerhalb standardisierter Normalwerte begonnen werden.

Bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die mit Clozapin pharmakodynamische oder pharmakokinetische Wechselwirkungen eingehen können, wie z.B. Benzodiazepine oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, ist eine Dosisanpassung vorzunehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Folgende Dosierungen werden empfohlen:

Wechsel von einer vorhergehenden antipsychotischen Therapie auf Clozapin

Es wird grundsätzlich nicht empfohlen, Clozapin in Kombination mit anderen Antipsychotika zu verwenden. Wenn eine Therapie mit Clozapin bei Patienten begonnen werden soll, die bereits andere orale Antipsychotika einnehmen, wird empfohlen, die Behandlung mit den anderen Antipsychotika vorher durch schrittweise Dosisreduktion zu beenden.

Therapieresistente schizophrene Patienten

Beginn der Therapie

Die Initialdosis sollte 12,5 mg ein- oder zweimal am ersten Tag betragen, gefolgt von 25 mg ein- oder zweimal am zweiten Tag. Bei guter Verträglichkeit kann die tägliche Dosis anschließend langsam in Schritten von 25 bis 50 mg gesteigert werden bis zur Erreichung einer Dosierung von bis zu 300 mg/Tag innerhalb von 2 bis 3 Wochen. Danach kann die tägliche Dosis, falls notwendig, in halbwochentlichen oder vorzugsweise wöchentlichen Schritten um 50 bis 100 mg gesteigert werden.

Therapeutischer Dosisbereich

Bei den meisten Patienten kann eine antipsychotische Wirksamkeit bei Dosen von 200 bis 450 mg täglich, auf mehrere Einzeldosen verteilt, erwartet werden. Die tägliche Gesamtdosis kann auf unterschiedlich hohe Einzeldosen mit einer höheren Dosis am Abend aufgeteilt werden.

Maximaldosis

Für einen optimalen therapeutischen Nutzen können einige Patienten höhere Dosen benötigen, die in vorsichtigen Schritten (nicht über 100 mg) bis auf 900 mg/Tag angehoben

werden können. Jedoch muss das erhöhte Risiko von Nebenwirkungen (insbesondere von Krampfanfällen) bei Dosen über 450 mg/Tag bedacht werden.

Erhaltungsdosis

Nach Erreichung des maximalen therapeutischen Nutzens können viele Patienten wirksam mit niedrigeren Dosen behandelt werden. Eine vorsichtige Titration nach unten wird daher empfohlen. Die Behandlung sollte über mindestens 6 Monate fortgesetzt werden. Bei Dosen unter 200 mg täglich genügt eventuell eine einmalige Gabe am Abend.

Beendigung der Therapie

Ist eine Beendigung der Clozapin-Behandlung geplant, so wird die schrittweise Reduzierung der Dosis über einen Zeitraum von 1 bis 2 Wochen empfohlen. Wenn Clozapin abrupt abgesetzt werden muss, ist der Patient sorgfältig hinsichtlich des Auftretens von Absetzsymptomen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Wiederaufnahme der Therapie

Wenn die letzte Clozapin-Dosis mehr als zwei Tage zurückliegt, sollte die Behandlung wieder mit 12,5 mg ein- oder zweimal am ersten Tag beginnen. Bei guter Verträglichkeit kann die Dosis bis zum therapeutischen Dosisbereich rascher gesteigert werden, als dies für die Erstbehandlung empfohlen wird. Bei Patienten, bei denen früher bei der Initialdosis ein Herz- oder Atemstillstand aufgetreten ist (siehe Abschnitt 4.4) und die anschließend dennoch erfolgreich auf die therapeutische Dosis titriert werden konnten, muss die erneute Titration mit extremer Vorsicht durchgeführt werden.

Psychosen im Verlauf eines Morbus Parkinson nach Versagen der Standardtherapie

Beginn der Therapie

Die Initialdosis darf 12,5 mg täglich in einer einmaligen Dosis am Abend nicht überschreiten. Die nachfolgenden Dosiserhöhungen müssen in Schritten von 12,5 mg vorgenommen werden mit höchstens zwei Schritten pro Woche bis zu maximal 50 mg, einer Dosis, die nicht vor dem Ende der zweiten Woche erreicht werden darf. Die tägliche Gesamtdosis sollte vorzugsweise in einer Einmaldosis am Abend gegeben werden.

Therapeutischer Dosisbereich

Die durchschnittliche wirksame Dosis beträgt üblicherweise 25 bis 37,5 mg täglich. Falls die Behandlung mit einer Dosis von 50 mg über mindestens eine Woche keine ausreichende Wirksamkeit zeigt, kann die Dosierung vorsichtig in Schritten von 12,5 mg/Woche angehoben werden.

Maximaldosis

Eine Dosis von 50 mg/Tag sollte nur in Ausnahmefällen, die Maximaldosis von 100 mg täglich darf nie überschritten werden.

Dosiserhöhungen sollten begrenzt oder aufgeschoben werden, wenn orthostatische Hypotonie, übermäßige Sedierung oder Verwirrungszustände auftreten. Während der ersten Wochen der Behandlung sollte der Blutdruck kontrolliert werden.

Erhaltungsdosis

Nach einer vollständigen Remission der psychotischen Symptome über mindestens 2 Wochen ist eine Erhöhung der Anti-Parkinson-Medikation möglich, wenn dies auf Grund des motorischen Status angezeigt ist. Wenn hierbei die psychotischen Symptome erneut auftreten, kann die Dosis von Clozapin in Schritten von 12,5 mg/Woche bis zur Maximaldosis von 100 mg/Tag erhöht werden. Die Gabe erfolgt in einer Einmaldosis oder auf zwei Einzeldosen verteilt (siehe oben).

Beendigung der Therapie

Eine schrittweise Reduzierung der Dosis in Schritten von 12,5 mg über eine (besser zwei) Wochen wird empfohlen.

Bei Auftreten einer Neutropenie oder Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4) muss die Behandlung sofort beendet werden. In diesem Fall ist eine sorgfältige psychiatrische Überwachung des Patienten geboten, da die Symptome schnell wieder auftreten können.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung soll Clozapin mit Vorsicht angewendet werden, einhergehend mit einer regelmäßigen Kontrolle der Leberfunktionstests (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine pädiatrischen Studien durchgeführt. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Clozapin ist bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren nicht nachgewiesen. Eine Anwendung in dieser Gruppe sollte daher nicht erfolgen, bis weitere Daten vorliegen.

Ältere Patienten

Zu Beginn der Behandlung wird eine besonders niedrige Dosis (12,5 mg als Einmaldosis am ersten Tag) empfohlen. Die anschließende Dosissteigerung sollte höchstens 25 mg pro Tag betragen.

Art der Anwendung

Lanolept wird eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten, bei denen keine regelmäßigen Blutuntersuchungen durchgeführt werden können.
- Toxische oder allergische Granulozytopenie/Agranulozytose in der Vorgeschichte (Ausnahme: Granulozytopenie/Agranulozytose nach vorheriger Chemotherapie).
- Clozapin-induzierte Agranulozytose in der Vorgeschichte.
- Eine Behandlung mit Clozapin darf nicht durchgeführt werden bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die möglicherweise eine Agranulozytose hervorrufen können; von der gleichzeitigen Anwendung von Depot-Antipsychotika wird abgeraten.
- Schädigung der Knochenmarkfunktion.
- Ungenügend kontrollierte Epilepsie.
- Alkoholische oder andere vergiftungsbedingte Psychosen, Arzneimittelintoxikationen und Bewusstseinsstörungen.
- Kreislaufkollaps und/oder ZNS-Depression jeglicher Genese.
- Schwere Erkrankungen der Nieren oder des Herzens (z.B. Myokarditis).
- Aktive Lebererkrankungen, die mit Übelkeit, Appetitlosigkeit oder Ikterus einhergehen; progressive Lebererkrankungen, Leberversagen.
- Paralytischer Ileus.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Agranulozytose

Clozapin kann Agranulozytose hervorrufen. Die Inzidenz von Agranulozytosen und die Letalität der Agranulozytosen haben seit Einführung der Überwachung der Leukozyten- und neutrophilen Granulozytenzahl deutlich abgenommen. Die folgenden Vorsichtsmaßnahmen sind daher zwingend erforderlich und müssen in Übereinstimmung mit den behördlichen Empfehlungen durchgeführt werden.

Wegen des Risikos, das mit der Gabe von Clozapin verbunden ist, darf das Arzneimittel nur bei solchen Patienten angewendet werden, die unter die Einschränkungen, die im Abschnitt 4.1 angeführt sind, fallen und

- die zu Beginn ein normales Blutbild [Leukozytenzahl $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) und Zahl der neutrophilen Granulozyten $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)] haben und
- bei denen regelmäßige Kontrollen der Leukozyten und neutrophilen Granulozyten wöchentlich während der ersten 18 Wochen der Therapie und danach mindestens alle 4 Wochen durchgeführt werden können. Die Überwachung des Blutbildes muss während der gesamten Behandlung und über einen Zeitraum von weiteren 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Clozapin erfolgen.

Vor Beginn der Clozapin-Therapie muss bei den Patienten eine Blutbildkontrolle (siehe „Agranulozytose“), eine Anamnese und eine sorgfältige körperliche Untersuchung durchgeführt werden. Patienten mit Herzerkrankungen in der Vorgeschichte oder verdächtigen Befunden bei der körperlichen Untersuchung sollten für weitere Untersuchungen, die auch ein EKG beinhalten sollten, an einen Facharzt überwiesen werden. Solche Patienten sollten nur mit Clozapin behandelt werden, wenn der erwartete Nutzen das Risiko eindeutig überwiegt (siehe Abschnitt 4.3). Der behandelnde Arzt sollte die Durchführung eines EKGs vor Beginn der Behandlung in Betracht ziehen.

Die erforderlichen Sicherheitsmaßnahmen müssen durch den verschreibenden Arzt in vollem Umfang erfüllt werden.

Vor Beginn der Behandlung muss der Arzt nach bestem Wissen sicherstellen, dass nicht zu einem früheren Zeitpunkt bereits unerwünschte hämatologische Reaktionen auf Clozapin beim Patienten aufgetreten sind, die den Abbruch der Behandlung erfordert haben. Die Verschreibungen sollen nicht für einen längeren Zeitraum als das Intervall zwischen zwei Blutbildkontrollen ausgestellt werden.

Clozapin muss sofort abgesetzt werden, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung die Leukozytenzahl kleiner als $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) oder die Zahl neutrophiler Granulozyten kleiner als $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) ist. Bei Patienten, bei denen die Behandlung mit Clozapin wegen der Abnahme der Leukozyten- oder Granulozytenzahl abgebrochen wurde, darf Clozapin nicht erneut angewendet werden.

Bei jeder Konsultation muss der Patient, der Clozapin erhält, daran erinnert werden, den Arzt bei jeder Art von Infektion, die sich zu entwickeln beginnt, sofort zu kontaktieren. Besondere Aufmerksamkeit sollte auf Grippe-ähnliche Beschwerden wie Fieber, Halsschmerzen oder andere Anzeichen von Infektionen gerichtet werden, die Anzeichen einer Neutropenie sein können. Patienten und ihre Betreuer müssen darüber informiert werden, dass bei Auftreten eines dieser Symptome eine sofortige Blutbildkontrolle durchgeführt werden muss. Jeder Arzt, der Clozapin verschreibt, ist angehalten, Aufzeichnungen über die Ergebnisse der Blutbildkontrollen aller Patienten zu führen und alle erforderlichen Schritte zu unternehmen, um eine versehentliche erneute Gabe von Clozapin in der Zukunft zu verhindern.

Patienten mit primären Funktionsstörungen des Knochenmarks dürfen nur mit Clozapin behandelt werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt. Sie müssen vor Beginn der Behandlung sorgfältig durch einen Hämatologen untersucht werden.

Patienten, die auf Grund einer benignen, ethnisch bedingten Neutropenie eine niedrige Leukozytenzahl haben, müssen besonders beobachtet werden. Sie können mit dem Einverständnis eines Hämatologen mit Clozapin behandelt werden.

Kontrollen der Leukozyten- und Granulozytenzahl

Vor Behandlungsbeginn sind die Leukozytenzahl und das Differentialblutbild zu kontrollieren. Die Kontrolle des Blutbildes darf dabei nicht länger als 10 Tage zurückliegen, um sicher zu

stellen, dass nur Patienten mit normaler Leukozytenzahl (Leukozytenzahl $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) und Zahl der neutrophilen Granulozyten $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) das Arzneimittel erhalten. Nach Beginn der Therapie mit Clozapin müssen die Kontrollen der Leukozyten und neutrophilen Granulozyten regelmäßig durchgeführt und wöchentlich während der ersten 18 Wochen und danach mindestens alle 4 Wochen überwacht werden.

Die Überwachung des Blutbildes muss während der gesamten Behandlung und über einen Zeitraum von weiteren 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Clozapin erfolgen oder bis zur Wiederherstellung eines normalen Blutbildes (siehe „Niedrige Leukozyten-/Granulozytenzahl“ unten). Bei jeder Konsultation muss der Patient daran erinnert werden, den behandelnden Arzt bei jeder Art von Infektion, Fieber, Halsschmerzen oder Grippe-ähnlichen Beschwerden, die sich zu entwickeln beginnen, sofort zu kontaktieren. Bei Auftreten dieser Symptome oder Anzeichen einer Infektion müssen sofort die Leukozytenzahl bestimmt und ein Differentialblutbild erstellt werden.

Niedrige Leukozyten-/Granulozytenzahl

Wenn während einer Therapie mit Clozapin die Leukozytenzahl absinkt auf Werte zwischen $3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) und $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) oder die Zahl der neutrophilen Granulozyten auf Werte zwischen $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) und $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), müssen die Blutbildkontrollen mindestens zweimal wöchentlich durchgeführt werden, bis sich die Werte für die Leukozyten und Granulozyten in den Bereichen von 3000 bis $3500/\text{mm}^3$ ($3,0$ bis $3,5 \times 10^9/\text{l}$) bzw. 1500 bis $2000/\text{mm}^3$ ($1,5$ bis $2,0 \times 10^9/\text{l}$) oder darüber stabilisieren.

Clozapin muss sofort abgesetzt werden, wenn während der Behandlung die Leukozytenzahl kleiner als $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) oder die Zahl neutrophiler Granulozyten kleiner als $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) ist. Leukozytenzahl und Differentialblutbild müssen dann täglich bestimmt werden und die Patienten müssen engmaschig hinsichtlich Grippe-ähnlicher Symptome oder anderer Anzeichen von Infektionen überwacht werden.

Es wird empfohlen, die hämatologischen Werte durch zwei Untersuchungen an zwei aufeinander folgenden Tagen bestätigen zu lassen; Clozapin sollte jedoch schon nach der ersten Bestimmung abgesetzt werden.

Auch nach Absetzen von Clozapin sind weitere Blutbildbestimmungen erforderlich, bis das normale Blutbild wieder hergestellt ist.

Tabelle 1

Anzahl der Blutkörperchen		Notwendige Maßnahme
Leukozyten/ mm^3 (l)	Granulozyten/ mm^3 (l)	
≥ 3500 ($\geq 3,5 \times 10^9$)	≥ 2000 ($\geq 2,0 \times 10^9$)	Fortsetzung der Clozapin-Behandlung
Zwischen ≥ 3000 und < 3500 ($\geq 3,0$ und $< 3,5 \times 10^9$)	Zwischen ≥ 1500 und < 2000 ($\geq 1,5$ und $< 2,0 \times 10^9$)	Fortsetzung der Clozapin-Behandlung mit zweimaliger Blutbildkontrolle/Woche bis zur Stabilisierung oder zum Anstieg der Zahl der Blutkörperchen
< 3000 ($< 3,0 \times 10^9$)	< 1500 ($< 1,5 \times 10^9$)	Sofortiger Abbruch der Clozapin-Behandlung, tägliche Blutbildkontrollen bis zur Wiederherstellung des normalen Blutbildes, Überwachung auf Infektionen. Keine Reexposition des Patienten.

Wenn Clozapin abgesetzt wurde und ein weiterer Abfall der Leukozytenzahl unter 2000/mm³ (2,0 x 10⁹/l) auftritt oder die Zahl der neutrophilen Granulozyten unter 1000/mm³ (1,0 x 10⁹/l) sinkt, muss ein erfahrener Hämatologe herangezogen werden.

Abbruch der Therapie aus hämatologischen Gründen

Bei Patienten, bei denen die Behandlung mit Clozapin wegen der Abnahme der Leukozyten- oder Granulozytenzahl (siehe oben) abgebrochen wurde, darf Clozapin nicht wieder angewendet werden.

Jeder Arzt, der Clozapin verschreibt, ist angehalten, Aufzeichnungen über die Ergebnisse der Blutbildkontrollen aller Patienten zu führen und alle erforderlichen Schritte zu unternehmen, um eine versehentliche erneute Gabe von Clozapin in der Zukunft zu verhindern.

Abbruch der Therapie aus anderen Gründen

Wird die Therapie bei Patienten, die länger als 18 Wochen mit Clozapin behandelt wurden, für einen Zeitraum von mehr als drei Tagen aber weniger als vier Wochen unterbrochen, sollte bei erneuter Einstellung auf Clozapin die Zählung der Leukozyten und neutrophilen Granulozyten in wöchentlichen Abständen über die nächsten 6 Wochen erfolgen. Wenn keine Schädigungen des Blutbildes auftreten, kann das Monitoring in 4-wöchigen Abständen wieder aufgenommen werden. Wenn die Behandlung mit Clozapin für 4 Wochen oder länger unterbrochen wurde, ist das Monitoring wöchentlich während der nächsten 18 Wochen vorzunehmen und die Dosis wieder aufzutitrieren (siehe Abschnitt 4.2).

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Eosinophilie

Im Falle einer **Eosinophilie** wird das Absetzen von Clozapin empfohlen, wenn die Zahl der eosinophilen Granulozyten über 3000/mm³ (3,0 x 10⁹/l) steigt; die Therapie sollte erst wieder begonnen werden, wenn die Zahl der eosinophilen Granulozyten unter 1000/mm³ (1,0 x 10⁹/l) gesunken ist.

Thrombozytopenie

Im Falle einer **Thrombozytopenie** wird das Absetzen von Clozapin empfohlen, wenn die Zahl der Thrombozyten unter 50000/mm³ (50 x 10⁹/l) sinkt.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Während der Behandlung mit Clozapin kann **orthostatische Hypotonie**, mit oder ohne Bewusstlosigkeit, auftreten. Selten wurde über einen Kreislaufkollaps, begleitet von Herzstillstand und/oder Atemstillstand, berichtet. Diese Komplikationen scheinen eher bei gleichzeitiger Anwendung von einem Benzodiazepin oder anderen Psychopharmaka (siehe Abschnitt 4.5) oder während der Einstellphase und bei schneller Dosissteigerung aufzutreten. In Einzelfällen wurden die erwähnten Komplikationen nach der ersten Dosis von Clozapin beobachtet. Daher sollten Patienten, die eine Clozapin-Therapie beginnen, engmaschig medizinisch überwacht werden. Bei Patienten mit Morbus Parkinson muss während der ersten Wochen der Behandlung der Blutdruck im Stehen und Liegen gemessen werden.

Eine Analyse der Sicherheitsdaten lässt vermuten, dass die Anwendung von Clozapin mit dem erhöhten Risiko einer **Myokarditis** verbunden ist, die insbesondere, aber nicht ausschließlich, in den ersten zwei Monaten der Behandlung auftritt. Einige Fälle von Myokarditis sind tödlich verlaufen. Auch Fälle von **Perikarditis/Perikarderguss** und **Kardiomyopathie**, die zum Teil tödlich verliefen, wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Clozapin berichtet. Verdacht auf Myokarditis oder Kardiomyopathie besteht bei Patienten, die, insbesondere in den ersten zwei Monaten der Behandlung, eine Ruhetachykardie und/oder Palpitationen,

Arrhythmien, Schmerzen in der Brust und andere Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz (z.B. unerklärliche Müdigkeit, Atembeschwerden, Kurzatmigkeit) oder Myokardinfarkt-ähnliche Symptome entwickeln. Weitere Symptome, die zusätzlich zu den oben beschriebenen auftreten können, schließen Grippe-ähnliche Symptome ein. Bei Verdacht auf Myokarditis oder Kardiomyopathie muss Clozapin sofort abgesetzt und der Patient schnellstmöglich an einen Kardiologen überwiesen werden.

Wenn bei Patienten während der Clozapin-Behandlung eine Kardiomyopathie diagnostiziert wird, besteht die Möglichkeit eine Mitralklappeninsuffizienz zu entwickeln. Mitralklappeninsuffizienz wurde in Fällen von Kardiomyopathie im Zusammenhang mit der Clozapin-Behandlung berichtet. Diese Fälle von Mitralklappeninsuffizienz zeigten in der zweidimensionalen Echokardiographie (2DEcho) einen schwachen oder mäßig stark ausgeprägten Blutrückstrom (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit Clozapin-induzierter Myokarditis oder Kardiomyopathie dürfen nicht wieder mit Clozapin behandelt werden.

Myokardinfarkt

Es gab Spontanmeldungen (nach der Marktzulassung) von **Myokardinfarkt**, einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang. In der Mehrheit der Fälle war es schwierig, die Kausalität zu beurteilen, aufgrund von schweren, bereits bestehenden Herzkrankheiten und plausiblen alternativen Ursachen.

QT-Intervall-Verlängerung

Wie mit anderen Antipsychotika wird bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung oder Verlängerung der QT-Zeit in der Familienvorgeschichte Vorsicht empfohlen.

Wie mit anderen Antipsychotika muss umsichtig vorgegangen werden, wenn Clozapin zusammen mit Arzneimitteln verschrieben wird, die bekannterweise das **QT-Intervall verlängern**.

Zerebrovaskuläre Ereignisse

Bei einigen atypischen Antipsychotika wurde in randomisierten placebokontrollierten klinischen Studien bei Patienten mit Demenz ein um ungefähr dreifach erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Nebenwirkungen beobachtet. Der Mechanismus für dieses erhöhte Risiko ist unbekannt. Ein erhöhtes Risiko kann für andere Antipsychotika oder andere Patienten-Populationen nicht ausgeschlossen werden. Clozapin muss bei Patienten mit Risikofaktoren für Schlaganfälle mit Vorsicht angewendet werden.

Thromboembolie-Risiko

Clozapin kann das Risiko einer **Thromboembolie** erhöhen. Deshalb sollte eine Immobilisierung der Patienten vermieden werden.

Fälle venöser Thromboembolien (VTE) wurden mit einigen Antipsychotika berichtet. Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, haben häufig erworbene Risikofaktoren für eine VTE und sind daher vor und während der Behandlung mit Clozapin auf das Vorliegen etwaiger Risikofaktoren für VTE zu untersuchen. Entsprechende Maßnahmen zur Vorbeugung sollten gesetzt werden.

Krampfanfälle

Patienten mit Epilepsie in der Vorgeschichte müssen während der Clozapin-Therapie engmaschig überwacht werden, da dosisabhängige Krampfanfälle berichtet wurden. In solchen Fällen sollte die Dosis reduziert (siehe Abschnitt 4.2) und, sofern notwendig, eine antikonvulsive Therapie begonnen werden.

Anticholinerge Eigenschaften

Clozapin besitzt anticholinerge Eigenschaften, die zu unerwünschten Wirkungen im gesamten Körper führen können. Eine sorgfältige Überwachung ist bei bestehender **Prostatavergrößerung** und **Engwinkelglaukom** angezeigt. Clozapin kann – wahrscheinlich auf Grund seiner anticholinergen Eigenschaften – in unterschiedlichem Ausmaß zu einer **Abnahme der Darmperistaltik** führen. So wurden **Obstipation**, **Darmverschluss** und **Koprostase** bis hin zum **paralytischen Ileus**, **Megacolon** und **Intestinalinfarkt/Ischämie**, in seltenen Fällen mit letalem Ausgang, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Besondere Vorsicht ist notwendig bei Patienten, die eine Begleitmedikation mit obstipierender Wirkung (besonders solche mit anticholinergen Eigenschaften wie verschiedene Antipsychotika, Antidepressiva und Antiparkinsonmittel) erhalten, bei denen Dickdarmerkrankungen in der Vorgeschichte aufgetreten sind oder bei denen früher chirurgische Maßnahmen am Unterbauch durchgeführt wurden, da dies die Situation noch verschlimmern kann. Es ist von entscheidender Bedeutung, dass eine Obstipation erkannt und aktiv behandelt wird.

Fieber

Während der Clozapin-Therapie, vorwiegend in den ersten 3 Wochen der Behandlung, kann eine vorübergehende **Erhöhung der Körpertemperatur** über 38°C auftreten. Dieses Fieber ist im Allgemeinen harmlos. Gelegentlich kann damit ein Anstieg oder Abfall der Leukozytenzahl verbunden sein. Patienten mit Fieber sollten sorgfältig untersucht werden, um eine mögliche zugrunde liegende Infektion oder die Entwicklung einer Agranulozytose auszuschließen. Bei hohem Fieber sollte an die Möglichkeit eines **malignen neuroleptischen Syndroms** gedacht werden. Wenn die Diagnose MNS bestätigt wird, muss die Behandlung mit Clozapin sofort unterbrochen und die notwendigen therapeutischen Maßnahmen eingeleitet werden.

Stürze

Clozapin kann Krampfanfälle, Benommenheit, orthostatische Hypotonie sowie motorische und sensorische Instabilität verursachen, was zu Stürzen führen kann und infolgedessen zu Knochenbrüchen oder anderen Verletzungen. Bei Patienten mit Erkrankungen, Zuständen oder Medikationen, die diesen Effekt noch verstärken können, muss zu Beginn einer antipsychotischen Therapie und in regelmäßigen Abständen bei antipsychotischer Langzeitbehandlung eine Risikoabschätzung zur Sturzgefahr durchgeführt werden.

Metabolische Veränderungen

Atypische Antipsychotika, einschließlich Clozapin, wurden mit metabolischen Veränderungen assoziiert. Diese können das kardiovaskuläre/zerebrovaskuläre Risiko erhöhen. Diese metabolischen Veränderungen können Hyperglykämie, Dyslipidämie und Gewichtszunahme miteinschließen. Während atypische Antipsychotika einige metabolische Veränderungen verursachen können, hat jedes Arzneimittel in seiner Wirkstoffklasse sein eigenes Risikoprofil.

Hyperglykämie

Selten wurden Fälle von verminderter Glukosetoleranz und/oder die Entstehung oder Verstärkung eines Diabetes mellitus während der Behandlung mit Clozapin berichtet. Ein Mechanismus für diese mögliche Nebenwirkung ist bisher nicht bekannt. Sehr selten wurden Fälle von schwerer Hyperglykämie mit Ketoazidose oder hyperosmolarem Koma berichtet, von denen einige tödlich verliefen. Derartige Symptome wurden auch bei Patienten beobachtet, die in ihrer Anamnese keine Hyperglykämie aufwiesen. Nach den vorhandenen Follow-up-Daten kam es bei den meisten Patienten nach Absetzen von Clozapin zu einer Normalisierung der Blutzuckerwerte und zum Wiederauftreten nach Reexposition. Bei Patienten mit diagnostiziertem Diabetes mellitus, die mit atypischen Antipsychotika beginnen, sollten die Glukosewerte regelmäßig kontrolliert werden. Patienten mit einem Risikofaktor an Diabetes mellitus zu erkranken (z.B. Übergewicht, Diabetes in der Familiengeschichte), welche mit atypischen Antipsychotika beginnen, sollten vor der Behandlung und regelmäßig während der Behandlung auf Nüchternblutzuckerwerte getestet werden. Patienten, welche während der Behandlung mit atypischen Antipsychotika Symptome von Hyperglykämie entwickeln, sollten auf Nüchternblutzuckerwerte getestet werden. In einigen Fällen konnte nach Abbruch der

Behandlung mit atypischen Antipsychotika die Hyperglykämie normalisiert werden, allerdings mussten einige Patienten mit Antidiabetika weiterbehandelt werden, trotz Absetzen des mutmaßlichen Arzneimittels. Das Absetzen von Clozapin sollte bei Patienten erwogen werden, bei denen die aktive medikamentöse Behandlung der Hyperglykämie nicht erfolgreich war.

Dyslipidämie

Bei Patienten, welche mit atypischen Antipsychotika, einschließlich Clozapin, behandelt wurden, wurden unerwünschte Lipidveränderungen beobachtet. Klinisches Monitoring, einschließlich Baseline und regelmäßige Follow-up-Untersuchungen der Lipide, wird empfohlen für Patienten, die Clozapin erhalten.

Gewichtszunahme

Bei der Anwendung von atypischen Antipsychotika, einschließlich Clozapin, wurde eine Gewichtszunahme beobachtet. Es wird ein klinisches Monitoring des Gewichts empfohlen.

Rebound-/Entzugssymptome

Da über akute Absetzsymptome infolge abrupter Beendigung der Therapie mit Clozapin berichtet wurde, wird eine schrittweise Dosisreduktion empfohlen. Wenn eine abrupte Beendigung der Therapie mit Clozapin notwendig ist (z.B. wegen einer Leukopenie), ist der Patient sorgfältig hinsichtlich des Wiederauftretens psychotischer Symptome und Symptome eines cholinergen Rebounds, wie z.B. vermehrtes Schwitzen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, zu überwachen.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Patienten mit einer vorbestehenden stabilen Lebererkrankung können Clozapin erhalten, benötigen jedoch eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion. Sollten bei Patienten unter der Therapie mit Clozapin Symptome einer möglichen **Dysfunktion der Leber**, z.B. Übelkeit, Erbrechen und/oder Appetitlosigkeit, auftreten, müssen die Leberfunktionswerte bestimmt werden. Sind diese klinisch relevant erhöht (das Dreifache der Normalwerte) oder tritt ein Ikterus auf, ist Clozapin abzusetzen. Die Behandlung sollte nur fortgesetzt werden (siehe „Wiederaufnahme der Therapie“ in Abschnitt 4.2), wenn die Ergebnisse des Leberfunktionstests normal sind. In diesen Fällen sollte die Leberfunktion nach Wiederbeginn der Therapie eng überwacht werden.

Ältere Patienten

Bei Patienten, die 60 Jahre und älter sind, wird empfohlen, die Therapie mit einer niedrigeren Dosis zu beginnen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei der Behandlung mit Clozapin kann es zu orthostatischer Hypotonie kommen. Tachykardien, die längere Zeit bestehen bleiben können, wurden berichtet. Patienten die 60 Jahre und älter sind, insbesondere Patienten mit beeinträchtigter Herz-Kreislauffunktion, können anfälliger für diese Komplikationen sein.

Ältere Patienten können auch besonders anfällig sein für die anticholinergen Wirkungen von Clozapin wie Harnretention und Obstipation.

Erhöhte Mortalität bei älteren Menschen mit Demenz

Die Daten zweier großer Beobachtungsstudien zeigten, dass ältere Menschen mit Demenz, die mit Antipsychotika behandelt wurden, einem leicht erhöhten Mortalitätsrisiko im Vergleich zu nicht Behandelten ausgesetzt sind. Es sind zu wenige Daten vorhanden, daher kann eine genaue Höhe des Risikos nicht angegeben werden und die Ursache für die Risikoerhöhung ist nicht bekannt.

Clozapin ist nicht zur Behandlung von Verhaltensstörungen, die mit der Demenz

zusammenhängen, zugelassen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Begleitmedikation

Substanzen mit Knochenmark-supprimierenden Eigenschaften dürfen nicht gleichzeitig mit Clozapin angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Lang wirkende Depot-Antipsychotika (mit möglichen myelosuppressiven Eigenschaften) dürfen nicht gleichzeitig mit Clozapin angewendet werden, da diese Substanzen nicht rasch aus dem Körper entfernt werden können, wenn dies erforderlich ist, wie z.B. bei Auftreten einer Neutropenie (siehe Abschnitt 4.3).

Wegen der möglichen Potenzierung des sedierenden Effektes darf Alkohol nicht gleichzeitig mit Clozapin eingenommen werden.

Vorsichtsmaßnahmen einschließlich Dosisanpassungen

Clozapin kann die zentralen Effekte anderer ZNS-dämpfender Substanzen wie Narkosemittel, Antihistaminika und Benzodiazepine verstärken. Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn eine Behandlung mit Clozapin bei Patienten begonnen wird, die ein Benzodiazepin oder andere Psychopharmaka erhalten. Diese Patienten können ein erhöhtes Risiko für einen Kreislaufkollaps haben, der in seltenen Fällen schwerwiegend sein und zu Herzstillstand und/oder Atemstillstand führen kann. Es ist nicht sicher, ob der Kollaps des Kreislauf- oder Atmungssystems durch eine Dosisanpassung verhindert werden kann.

Bei Kombination mit anticholinerg wirkenden, blutdrucksenkenden und respiratorisch dämpfenden Substanzen ist wegen einer möglichen Wirkungsverstärkung Vorsicht geboten.

Wegen seiner anti-alpha-adrenergen Wirkung kann Clozapin den blutdrucksteigernden Effekt von Adrenalin und anderen vorwiegend alpha-adrenergen Substanzen reduzieren und den blutdrucksteigernden Effekt von Adrenalin umkehren.

Die gleichzeitige Anwendung von Substanzen, die bekannterweise die Aktivität einiger Cytochrom P450-Isoenzyme inhibieren, kann zu einem Anstieg der Clozapin-Spiegel führen und die Clozapin-Dosis muss möglicherweise reduziert werden, um unerwünschte Wirkungen zu verhindern. Dies gilt insbesondere für CYP1A2-Inhibitoren wie Coffein (siehe unten), Perazin und den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Fluvoxamin. Einige der übrigen Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wie Fluoxetin, Paroxetin und, zu einem geringeren Grad, Sertralin sind CYP2D6-Inhibitoren und infolgedessen sind größere pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Clozapin weniger wahrscheinlich. Dementsprechend sind pharmakokinetische Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren wie Azol-Antimykotika, Cimetidin, Erythromycin und Protease-Inhibitoren unwahrscheinlich, obwohl einige Wechselwirkungen berichtet wurden. Hormonelle Kontrazeptiva (einschließlich Kombinationen von Östrogen und Progesteron oder Progesteron alleine) sind CYP1A2, CYP3A4 und CYP2C19 Inhibitoren. Daher kann der Beginn oder das Absetzen hormoneller Kontrazeptiva eine individuelle Dosisanpassung notwendig machen. Da der Clozapin-Plasmaspiegel durch Coffein erhöht und nach 5 Tagen ohne Coffein-Aufnahme um ca. 50% sinken kann, können Dosisänderungen von Clozapin notwendig sein bei einer Änderung des Coffein-Konsums. Bei plötzlicher Beendigung des Zigarettenrauchens kann die Clozapin-Plasmakonzentration erhöht sein, was zu verstärktem Auftreten von Nebenwirkungen führen kann.

Es wurden Fälle von Wechselwirkungen zwischen Citalopram und Clozapin berichtet, die das Risiko für Nebenwirkungen in Verbindung mit Clozapin erhöhen können. Die Art dieser Wechselwirkung konnte noch nicht vollständig abgeklärt werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Substanzen, die bekanntermaßen die Aktivität von Cytochrom P450-Isoenzymen induzieren, kann den Plasmaspiegel von Clozapin senken, was zu einer verminderten Wirksamkeit führt. Interaktionen mit Clozapin wurden für Induktoren von Cytochrom P450-Enzymen wie z.B. Carbamazepin (darf wegen seines myelosuppressiven Potenzials nicht gleichzeitig mit Clozapin angewendet werden), Phenytoin oder Rifampicin berichtet. Bekannte CYP1A2-Induktoren, wie z.B. Omeprazol, können zu niedrigen Clozapin-Werten führen. Bei Kombinationen mit diesen Arzneimitteln sollte die Möglichkeit einer reduzierten Wirksamkeit von Clozapin bedacht werden.

Andere Wechselwirkungen

Bei Kombination mit Lithium oder anderen ZNS-aktiven Substanzen ist möglicherweise das Risiko für das Auftreten eines malignen neuroleptischen Syndroms erhöht.

Selten wurden schwere epileptische Anfälle einschließlich dem erstmaligen Auftreten von Krampfanfällen bei Nicht-Epileptikern und Einzelfälle von Delirien bei der Kombination von Clozapin mit Valproinsäure beschrieben. Diese Effekte beruhen möglicherweise auf einer pharmakodynamischen Interaktion, deren Mechanismus nicht bekannt ist.

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Substanzen behandelt werden, die die Cytochrom P450-Isoenzyme entweder hemmen oder induzieren. Mit trizyklischen Antidepressiva, Phenothiazinen und Antiarrhythmika der Klasse 1c, die bekannterweise an das Cytochrom P450 2D6 binden, wurden bisher keine klinisch relevanten Interaktionen beobachtet.

Wie mit anderen Antipsychotika muss umsichtig vorgegangen werden, wenn Clozapin zusammen mit Arzneimitteln verschrieben wird, die bekannterweise das QT-Intervall verlängern oder Elektrolytungleichgewichte verursachen.

Eine Auflistung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Clozapin, die als die wichtigsten angesehen werden, ist in Tabelle 1 enthalten (dies ist keine vollständige Aufzählung).

Tabelle 2: Die häufigsten Arzneimittelwechselwirkungen mit Clozapin

Arzneimittel	Wechselwirkung	Kommentar
Wirkstoffe, die die Knochenmarkfunktion supprimieren [z.B. Carbamazepin, Chloramphenicol, Sulfonamide (z.B. Co-Trimoxazol), Pyrazolon-Analgetika (z.B. Phenylbutazon), Penicillamin, zytotoxische Stoffe und lang wirkende Depot-Injektionen von Antipsychotika]	Erhöhung des Risikos und/oder der Schwere einer Knochenmarksuppression.	Clozapin darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden , die bekanntermaßen das Potenzial haben, die Knochenmarkfunktion zu supprimieren (siehe Abschnitt 4.3).
Benzodiazepine	Die gleichzeitige Anwendung kann das Risiko im Hinblick auf einen Kreislaufkollaps erhöhen, der zu Herz- und/oder Atemstillstand führen kann.	Da das Ereignis selten auftritt, ist bei gleichzeitiger Anwendung beider Stoffe Vorsicht geboten. Berichte lassen vermuten, dass Atemdepression und Kollaps vermehrt zu Beginn der Kombinationsbehandlung

Arzneimittel	Wechselwirkung	Kommentar
		auftreten oder bei zusätzlicher Gabe von Clozapin zu einer bestehenden Benzodiazepin-Behandlung.
Anticholinergika	Clozapin verstärkt die Wirkungen dieser Stoffe auf Grund zusätzlicher anticholinergischer Aktivität.	Beobachtung der Patienten auf anticholinerge Nebenwirkungen wie z.B. Obstipation, insbesondere bei Verwendung zur Unterstützung der Kontrolle von übermäßigem Speichelfluss.
Antihypertonika	Clozapin kann aufgrund seiner sympathomimetisch antagonistischen Wirkung die blutdrucksenkende Wirkung dieser Stoffe verstärken.	Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Clozapin und Antihypertonika. Die Patienten sollten auf das Risiko einer Blutdrucksenkung, insbesondere während des Zeitraums der initialen Dosistitration, hingewiesen werden.
Alkohol, MAO-Hemmer, ZNS-dämpfende Substanzen einschließlich Narkosemittel und Benzodiazepine	Verstärkung der zentralen Effekte. Zusätzliche ZNS-Depression und Beeinträchtigung der kognitiven und motorischen Leistungen bei gleichzeitiger Anwendung dieser Substanzen.	Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Clozapin mit anderen ZNS-aktiven Stoffen. Die Patienten sollten auf die mögliche zusätzliche sedative Wirkung hingewiesen und vor der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und dem Bedienen von Maschinen gewarnt werden.
Substanzen mit sehr hoher Proteinbindung (z.B. Warfarin und Digoxin)	Clozapin kann die Plasmakonzentration dieser Substanzen erhöhen auf Grund ihrer Verdrängung von den Plasmaproteinen.	Die Patienten sollten im Hinblick auf das Auftreten von Nebenwirkungen, die durch diese Substanzen hervorgerufen werden können, beobachtet und die Dosen der Protein-gebundenen Substanzen angepasst werden, sofern erforderlich.
Phenytoin	Die zusätzliche Gabe von	Wenn Phenytoin gegeben

Arzneimittel	Wechselwirkung	Kommentar
	Phenytoin zur Clozapin-Behandlung kann einen Abfall der Plasmakonzentration von Clozapin verursachen.	werden muss, muss der Patient engmaschig im Hinblick auf eine Verschlechterung oder das Wiederauftreten von psychotischen Symptomen überwacht werden.
Lithium	Die gleichzeitige Gabe kann das Risiko für das Auftreten eines malignen neuroleptischen Syndroms (MNS) erhöhen.	Überwachung auf Anzeichen und Symptome des malignen neuroleptischen Syndroms.
CYP1A2-Induktoren (z.B. Omeprazol)	Die gleichzeitige Gabe kann die Clozapin-Spiegel erniedrigen.	Die Möglichkeit einer reduzierten Wirksamkeit von Clozapin sollte berücksichtigt werden.
CYP1A2-Inhibitoren z.B. Fluvoxamin, Coffein, Ciprofloxacin, Perazin oder hormonelle Kontrazeptiva (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Die gleichzeitige Gabe kann die Clozapin-Spiegel erhöhen.	Möglichkeit für eine Verstärkung der Nebenwirkungen. Vorsicht ist auch geboten bei Beendigung von gleichzeitig angewendeten CYP1A2 oder CYP3A4-hemmenden Arzneimitteln, da es zu verminderten Clozapin-Spiegeln kommen kann. Die Wirkung einer CYP2C19 Inhibierung kann geringfügig sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Clozapin liegen nur begrenzte klinische Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft vor. Tierstudien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung bei Schwangeren darf nur unter besonderer Vorsicht erfolgen.

Bei Neugeborenen, die während des dritten Schwangerschaftstrimenons Antipsychotika ausgesetzt waren (inklusive Clozapin), besteht nach der Geburt ein Risiko für Nebenwirkungen wie extrapyramidale Symptome und/oder Entzugssymptome, die in Schweregrad und Dauer unterschiedlich ausfallen können. Es wurden Fälle von Unruhe, zu hohem oder zu niedrigem Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder gestörter Nahrungsaufnahme berichtet. Aus diesem Grund sollen Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Tierstudien legen nahe, dass Clozapin in die Muttermilch ausgeschieden wird und eine Wirkung beim gestillten Säugling hat; daher sollten Mütter, die Clozapin erhalten, nicht stillen.

Fertilität

Die wenigen Daten, die über die Auswirkungen von Clozapin auf die menschliche Fertilität verfügbar sind, sind nicht aussagekräftig. Bei männlichen und weiblichen Ratten zeigte Clozapin keine Auswirkung auf die Fruchtbarkeit, wenn bis zu 40 mg/kg verabreicht wurde, was einer menschlichen Äquivalenzdosis von 6,4 mg/kg oder etwa einem Drittel der maximal zulässigen Dosis für Erwachsene entspricht.

Frauen im gebärfähigen Alter

Als Ergebnis des Wechsels von anderen Antipsychotika zu Clozapin kann eine Normalisierung im Menstruationszyklus eintreten.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen für geeignete kontrazeptive Maßnahmen sorgen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Clozapin kann vor allem während der ersten Wochen der Behandlung zu Sedation führen und die Schwelle für Krampfanfälle senken. Daher sollte auf die aktive Teilnahme am Straßenverkehr und auf Arbeiten an Maschinen vor allem in den ersten Behandlungswochen verzichtet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Nebenwirkungsprofil von Clozapin kann zum größten Teil aus seinen pharmakologischen Eigenschaften abgeleitet werden. Eine wichtige Ausnahme ist seine Eigenschaft, Agranulozytose verursachen zu können (siehe Abschnitt 4.4). Wegen dieses Risikos ist die Anwendung auf therapieresistente Schizophrenien und Psychosen im Verlauf eines Morbus Parkinson nach Versagen der Standardtherapie beschränkt. Die Durchführung von Blutbildkontrollen ist ein wesentlicher Teil der Betreuung von Patienten, die Clozapin erhalten. Darüber hinaus muss der Arzt auch auf andere seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkungen achten, die möglicherweise im frühen Stadium nur durch sorgfältige Beobachtung und Befragung der Patienten diagnostiziert werden können, um schwere Erkrankungen und Todesfälle zu vermeiden.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen mit Clozapin sind Agranulozytose, Krampfanfälle, kardiovaskuläre Ereignisse und Fieber (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten Nebenwirkungen sind Schläfrigkeit/Sedierung, Schwindel, Tachykardie, Obstipation und übermäßiger Speichelfluss.

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass ein variabler Anteil der mit Clozapin behandelten Patienten (von 7,1 bis 15,6%) die Therapie aufgrund der unerwünschten Wirkungen abgebrochen hat, einschließlich nur derer, die Clozapin begründeterweise zugeordnet werden konnten. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die zu einem Therapieabbruch führten, waren Leukopenie, Schläfrigkeit, Schwindel (Vertigo ausgenommen) und psychotische Erkrankungen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Die Entstehung von Granulozytopenien und Agranulozytosen ist ein grundsätzliches Risiko bei der Clozapin-Behandlung. Obwohl die durch Clozapin verursachte Agranulozytose im Allgemeinen durch Abbruch der Behandlung reversibel ist, kann sie zu einer Sepsis und zum Tode führen. Da das sofortige Absetzen der Behandlung notwendig ist, um die Entwicklung einer lebensbedrohenden Agranulozytose zu vermeiden, ist die Kontrolle der Leukozytenzahl zwingend erforderlich (siehe Abschnitt 4.4). Tabelle 3 gibt einen Überblick über die geschätzte Inzidenz der Agranulozytosen für die einzelnen Behandlungsperioden mit Clozapin.

Tabelle 3: Geschätzte Inzidenz der Agranulozytosen¹

Behandlungsperiode	Inzidenz der Agranulozytosen pro 100.000 beobachtete Patientenwochen²
Wochen 0-18	32,0
Wochen 19-52	2,3
ab Woche 53	1,8

- 1 Aus dem „Clozaril Patient Monitoring Service“ in Großbritannien, Beobachtungszeit von 1989 bis 2001.
- 2 Patientenzeiten sind die Summen der individuellen Zeiteinheiten der Patienten unter Beobachtung von der ersten Clozapin-Gabe bis zum Auftreten der Agranulozytose. Z.B. können 100.000 Patientenwochen bei 1.000 Patienten, die über 100 Wochen unter Beobachtung waren, bis zum Auftreten der Agranulozytose gesehen werden (100 x 1.000 = 100.000) oder bei 200 Patienten, die über 500 Wochen beobachtet wurden (200 x 500 = 100.000).

Die kumulative Inzidenz der Agranulozytose im britischen „Clozaril Patient Monitoring Service“ im gesamten Beobachtungszeitraum (0 bis 11,6 Jahre zwischen 1989 und 2001) beträgt 0,78%. Die Mehrzahl der Fälle (etwa 70%) trat in den ersten 18 Behandlungswochen auf.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten wurden während der Behandlung mit Clozapin eine verminderte Glukosetoleranz und/oder das Auftreten oder eine Verschlechterung von Diabetes mellitus berichtet.

Bei mit Clozapin behandelten Patienten ohne Hyperglykämie in der Vorgeschichte wurden in sehr seltenen Fällen schwere Hyperglykämien berichtet, die manchmal zu Ketoazidosen und hyperosmolarem Koma führten. Bei den meisten Patienten normalisierte sich der Glukosespiegel nach Absetzen von Clozapin. In manchen Fällen trat nach Wiederbeginn der Behandlung erneut Hyperglykämie auf. Obwohl die meisten Patienten Risikofaktoren für nicht Insulin-abhängigen Diabetes mellitus aufwiesen, wurde Hyperglykämie auch bei Patienten, bei denen keine Risikofaktoren bekannt waren, dokumentiert (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig wurden Schläfrigkeit/Sedierung und Schwindel beobachtet.

Clozapin kann zu Veränderungen des Kurvenverlaufs im EEG, einschließlich dem Auftreten von Spike/Wave-Komplexen, und Dosis-abhängig zu einer Erhöhung der epileptischen Krampfbereitschaft führen. Myoklonische Zuckungen oder generalisierte Krampfanfälle können induziert werden. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Symptome ist erhöht bei einer schnellen Dosissteigerung und bei Patienten mit vorbestehender Epilepsie. In solchen Fällen ist die Dosis zu reduzieren und gegebenenfalls eine Behandlung mit einem Antikonvulsivum einzuleiten. Die Gabe von Carbamazepin muss wegen seiner Knochenmark-supprimierenden Eigenschaften vermieden werden. Bei anderen Antikonvulsiva muss die Möglichkeit von pharmakokinetischen Wechselwirkungen berücksichtigt werden. Selten kann bei Patienten, die mit Clozapin behandelt werden, ein Delirium auftreten.

Sehr selten wurden Spätdyskinesien bei Patienten unter Clozapin-Therapie beobachtet, die vorher mit anderen Antipsychotika behandelt wurden. Spätdyskinesien, die unter anderen Antipsychotika auftraten, besserten sich mit Clozapin.

Herzerkrankungen

Besonders in den ersten Wochen der Behandlung kann es zu Tachykardie und zu orthostatischer Hypotonie, mit oder ohne Bewusstlosigkeit, kommen. Die Prävalenz und Schwere der Hypotonie werden durch die Geschwindigkeit und das Ausmaß der

Dosissteigerung beeinflusst. Kreislaufkollaps als Ergebnis einer schweren Hypotonie, insbesondere in Verbindung mit einer aggressiven Dosistitration, mit der möglichen, schwerwiegenden Konsequenz eines Herz- oder Atemstillstands wurde unter Clozapin berichtet.

Ein kleiner Teil der mit Clozapin behandelten Patienten kann EKG-Veränderungen, die mit denen anderer Antipsychotika vergleichbar sind, entwickeln, einschließlich Unterdrückung des ST-Segments und Abflachung oder Inversion der T-Wellen. Diese Änderungen normalisieren sich nach Absetzen von Clozapin. Die klinische Bedeutung dieser Änderungen ist unklar. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass diese Abweichungen von der Norm auch bei Patienten mit Myokarditis gesehen wurden.

Einzelfälle von Herzrhythmusstörungen, Perikarditis/Perikarderguss und Myokarditis wurden berichtet, von denen einige tödlich verliefen. Die Mehrzahl der Myokarditis-Fälle trat innerhalb der ersten 2 Monate nach Behandlungsbeginn mit Clozapin auf. Kardiomyopathien traten im Allgemeinen zu einem späteren Zeitpunkt der Behandlung auf.

Eosinophilie wurde in einigen Fällen in Verbindung mit Myokarditis (ca. 14%) und Perikarditis/Perikarderguss berichtet; es ist jedoch nicht bekannt, ob Eosinophilie ein verlässlicher prognostischer Faktor für eine Karditis ist.

Anzeichen und Symptome einer Myokarditis sind persistierende Ruhetachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, Schmerzen in der Brust und andere Symptome einer Herzinsuffizienz (z.B. unerklärliche Müdigkeit, Atembeschwerden, Kurzatmigkeit) oder andere Myokardinfarkt-ähnliche Symptome. Weitere Symptome, die zusätzlich zu den oben beschriebenen auftreten können, schließen Grippe-ähnliche Symptome ein.

Plötzliche unerklärliche Todesfälle treten bekanntermaßen bei psychiatrischen Patienten unter konventioneller antipsychotischer Medikation auf, aber auch bei unbehandelten psychiatrischen Patienten. Solche Todesfälle wurden auch sehr selten bei Patienten berichtet, die Clozapin erhielten.

Gefäßkrankungen

Seltene Fälle einer Thromboembolie wurden berichtet.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten traten Atemdepression oder Atemstillstand, mit oder ohne Kreislaufkollaps, auf (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig wurden Obstipation und übermäßiger Speichelfluss, häufig Übelkeit und Erbrechen beobachtet. Sehr selten kann ein Ileus auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Selten ist die Clozapin-Behandlung mit einer Dysphagie verbunden. Eine Aspiration von Nahrung kann bei Patienten mit Dysphagie oder als Folge akuter Überdosierung auftreten.

Leber- und Gallenerkrankungen

Es können eine vorübergehende, asymptomatische Erhöhung der Leberenzymwerte und selten Hepatitis und cholestatischer Ikterus auftreten. Sehr selten wurde eine fulminante Lebernekrose berichtet. Tritt ein Ikterus auf, ist Clozapin abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4). In seltenen Fällen wurde eine akute Pankreatitis berichtet.

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

Einzelfälle von akuter interstitieller Nephritis wurden in Verbindung mit einer Clozapin-Therapie berichtet.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Es liegen Berichte über sehr seltene Fälle von Priapismus vor.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Es wurden Fälle von malignem neuroleptischen Syndrom berichtet bei Patienten, die Clozapin allein oder in Kombination mit Lithium oder anderen ZNS-aktiven Substanzen erhalten haben.

Über akute Absetzsymptome wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle (Tabelle 4) fasst die unerwünschten Wirkungen zusammen, die spontan und aus klinischen Prüfungen berichtet wurden.

Tabelle 4: Abschätzung der Häufigkeit von behandlungsbedingten unerwünschten Wirkungen aus Spontanberichten und klinischen Prüfungen

Die unerwünschten Wirkungen sind eingeteilt nach der Häufigkeit. Folgende Beschreibung wird verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Nicht bekannt:	Sepsis*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig:	Leukopenie/verminderte Leukozytenzahl/Neutropenie, Eosinophilie, Leukozytose
Gelegentlich:	Agranulozytose
Selten:	Anämie
Sehr selten:	Thrombozytopenie, Thrombozythämie
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt:	Angioödem*, leukozytoklastische Vaskulitis*, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)*
Endokrine Erkrankungen	
Nicht bekannt:	Pseudophäochromozytom*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig:	Gewichtszunahme
Selten:	Diabetes mellitus, verminderte Glukosetoleranz, Adipositas*
Sehr selten:	Hyperosmolares Koma, Ketoazidose, schwere Hyperglykämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Dysarthrie
Gelegentlich:	Stottern (Dysphemie)
Selten:	Agitation, Unruhe
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Schläfrigkeit/Sedierung, Schwindel
Häufig:	Krampfanfälle/Konvulsionen/myoklonische Zuckungen, extrapyramidale Symptome, Akathisie, Tremor, Rigor, Kopfschmerzen
Gelegentlich:	Malignes neuroleptisches Syndrom

Selten:	Konfusion, Delir
Sehr selten:	Spätdyskinesie, Symptome einer Zwangsstörung
Nicht bekannt:	Cholinerges Syndrom (nach abruptem Absetzen)*, EEG-Veränderungen*, Pleurothotonus*, Restless-Legs-Syndrom (RLS)*
Augenerkrankungen	
Häufig:	Verschwommenes Sehen
Herzerkrankungen	
Sehr häufig:	Tachykardie
Häufig:	EKG-Veränderungen
Selten:	Kreislaufkollaps, Arrhythmien, Myokarditis, Perikarditis/Perikarderguss
Sehr selten:	Kardiomyopathie, Herzstillstand
Nicht bekannt:	Myokardinfarkt ^{*,**} , Myokarditis ^{*,**} , Brustschmerzen/Angina pectoris*, Kammerflimmern*, Palpitationen*, Mitralklappeninsuffizienz im Zusammenhang mit durch Clozapin verursachter Kardiomyopathie
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Synkope, orthostatische Hypotonie, Hypertonie,
Selten:	Thromboembolie
Nicht bekannt:	Hypotonie*, venöse Thromboembolien
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Selten:	Aspiration von aufgenommener Nahrung, Pneumonie und Infektion des unteren Respirationstraktes, die schwerwiegend verlaufen kann, Schlafapnoe-Syndrom*
Sehr selten:	Atemdepression/Atemstillstand
Nicht bekannt:	Pleuraerguss*, verstopfte Nase*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Obstipation, übermäßiger Speichelfluss
Häufig:	Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, trockener Mund
Selten:	Dysphagie
Sehr selten:	Darmverschluss/paralytischer Ileus/Koprostase, Vergrößerung der Ohrspeicheldrüse
Nicht bekannt:	Megacolon ^{*,**} , Intestinalinfarkt/Ischämie ^{*,**} , Darmnekrose ^{*,**} , Darmgeschwür ^{*,**} und Darmperforation ^{*,**} , Diarrhö*, abdominelle Beschwerden/Sodbrennen/Dyspepsie*, Colitis*
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Erhöhte Leberenzymwerte
Selten:	Pankreatitis, Hepatitis, cholestatischer Ikterus
Sehr selten:	Fulminante Lebernekrose
Nicht bekannt:	Lebersteatose*, Lebernekrose*, Hepatoxizität*, hepatische Fibrose*, Leberzirrhose*, Lebererkrankungen einschließlich solcher, die lebensgefährlich sein können, wie Leberschädigung (hepatische, cholestatische und gemischte), Leberversagen, das tödlich sein kann und Lebertransplantation*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr selten:	Hautreaktionen
Nicht bekannt:	Pigmentstörung*

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Nicht bekannt:	Rhabdomyolyse*, Muskelschwäche*, Muskelspasmus*, Muskelschmerz*, systemischer Lupus erythematodes*
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	
Häufig:	Harninkontinenz, Harnverhalten
Sehr selten:	Tubulointerstitielle Nephritis
Nicht bekannt:	Nierenversagen*, Bettnässen*
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	
Nicht bekannt:	Entzugssyndrom bei Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Sehr selten:	Priapismus
Nicht bekannt:	Retrograde Ejakulation*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Benigne Hyperthermie, Störung der Schweiß- und Temperaturregulation, Fieber, Müdigkeit
Sehr selten:	Unerklärlicher plötzlicher Tod
Nicht bekannt:	Polyserositis*
Untersuchungen	
Selten:	Erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte (CPK)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Gelegentlich:	Stürze (assoziiert mit Clozapin-bedingten Krampfanfällen, Benommenheit, orthostatischer Hypotonie, motorischer und sensorischer Instabilität)*

* Arzneimittelnebenwirkungen aus Spontanmeldungen (Post-Marketing-Erfahrungen) und Literaturfälle.

** Nebenwirkungen mit manchmal tödlichem Ausgang.

Sehr selten wurden QT-Verlängerungen, die mit Torsade de pointes verbunden sein können, beobachtet, obwohl kein schlüssiger Zusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels erkennbar ist.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

In Fällen einer beabsichtigten oder versehentlichen akuten Überdosierung mit Clozapin, über die Informationen verfügbar sind, betrug die Letalität ca. 12%. Die meisten Todesfälle waren mit Herzversagen oder aspirationsbedingter Pneumonie verbunden und traten bei Dosen über 2000 mg Clozapin auf. Es gibt Berichte über Patienten, die sich nach einer Intoxikation mit

mehr als 10000 mg Clozapin wieder erholten. Bei einigen erwachsenen Personen, vor allem bei solchen, die zuvor nicht mit Clozapin behandelt worden waren, führte allerdings die Einnahme einer Dosis von nur 400 mg Clozapin zu lebensbedrohlichen komatösen Zuständen und in einem Fall zum Tod. Bei Kleinkindern führte die Einnahme von 50 bis 200 mg zu starker Sedierung und Koma, ohne dass bisher Todesfälle beobachtet wurden.

Anzeichen und Symptome

Schläfrigkeit, Lethargie, Areflexie, Koma, Verwirrtheit, Halluzinationen, Agitiertheit, Delirium, extrapyramidale Symptome, Hyperreflexie, Konvulsionen; übermäßiger Speichelfluss, Mydriasis, verschwommenes Sehen, Thermolabilität; Hypotonie, Kollaps, Tachykardie, kardiale Arrhythmien; Aspirationspneumonie, Dyspnoe, Atemdepression oder -insuffizienz.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Clozapin.

Magenspülung und/oder Gabe von Aktivkohle innerhalb der ersten 6 Stunden nach Einnahme der Substanz. Peritoneal- oder Hämodialyse sind wahrscheinlich unwirksam. Symptomatische Behandlung unter laufender Kontrolle von Herz und Kreislauf, Überwachung der Atmung, Kontrolle des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts. Die Anwendung von Adrenalin zur Behandlung einer Hypotonie ist wegen eines möglichen paradoxen Effektes von Adrenalin zu vermeiden.

Wegen der Gefahr von Spätnebenwirkungen ist eine mindestens 5-tägige engmaschige medizinische Überwachung notwendig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika; Diazepine, Oxazepine und Thiazepine
ATC-Code: N05AH02

Wirkmechanismus

Clozapin ist eine antipsychotisch wirkende Substanz, die sich von den herkömmlichen Antipsychotika unterscheidet.

In pharmakologischen Untersuchungen löst die Substanz keine Katalepsie aus und bewirkt keine Hemmung des durch Apomorphin oder Amphetamin induzierten stereotypen Verhaltens. Clozapin besitzt nur eine geringe Dopaminrezeptor-blockierende Affinität zu D₁-, D₂-, D₃- und D₅-Rezeptoren, zeigt aber eine hohe Affinität zum D₄-Rezeptor.

Pharmakodynamische Effekte

Clozapin besitzt zusätzlich eine starke anti-alpha-adrenerge, anticholinerge und antihistaminerge Aktivität und inhibiert die Arousal-Reaktion. Clozapin hat auch antiserotonerge Eigenschaften gezeigt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinisch bewirkt Clozapin eine schnelle und ausgeprägte Sedierung und übt antipsychotische Effekte aus bei Patienten, die gegen die Behandlung mit anderen Arzneimitteln resistent sind. Dabei wirkt Clozapin hauptsächlich in Kurzzeitstudien nachweislich sowohl auf die positiven als auch die negativen Symptome der Schizophrenie ein. In einer offenen klinischen Studie an 319 therapieresistenten Patienten, die über 12 Monate behandelt wurden, wurde eine klinisch relevante Verbesserung bei 37% der Patienten innerhalb der ersten Behandlungswoche und bei weiteren 44% bis zum Ende nach 12 Monaten beobachtet. Verbesserung wurde definiert als ca. 20%ige Reduktion des Ausgangswertes im „Brief Psychiatric Rating Scale“-Score. Zusätzlich wurde eine Verbesserung bei einigen kognitiven Funktionsstörungen beschrieben.

Im Vergleich zu klassischen Antipsychotika verursacht Clozapin weniger extrapyramidale Reaktionen wie akute Dystonie, Parkinson-ähnliche Nebenwirkungen und Akathisie. Im Gegensatz zu klassischen Antipsychotika führt Clozapin nur zu einer geringen oder keiner Erhöhung des Prolaktinspiegels. Dadurch werden Nebenwirkungen wie Gynäkomastie, Amenorrhö, Galaktorrhö und Impotenz vermieden.

Als möglicherweise schwerwiegende unerwünschte Wirkungen können Granulozytopenie und Agranulozytose mit einer geschätzten Inzidenz von 3% bzw. 0,7% durch Clozapin hervorgerufen werden. Im Hinblick auf dieses Risiko muss die Anwendung von Clozapin auf therapieresistente Patienten oder Patienten mit Psychosen bei Parkinsonerkrankung, wenn andere Behandlungen erfolglos waren (siehe Abschnitt 4.1), und Patienten, bei denen regelmäßige Blutbildkontrollen durchgeführt werden können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8), beschränkt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Oral verabreichtes Clozapin wird zu 90 bis 95% resorbiert; die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption werden durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Clozapin unterliegt einem mäßig starken First-Pass-Metabolismus; die Bioverfügbarkeit beträgt 50 bis 60%.

Verteilung

Bei zweimal täglicher Verabreichung unter Steady-State-Bedingungen wird C_{max} nach 2,1 Stunden (Bereich: 0,4 bis 4,2 Stunden) erreicht; das Verteilungsvolumen beträgt 1,6 l/kg. Clozapin ist zu ca. 95% an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation/Metabolismus

Clozapin wird vor der Ausscheidung nahezu vollständig metabolisiert durch CYP1A2 und CYP3A4 und in gewissem Ausmaß durch CYP2C19 und CYP2D6. Von den Hauptmetaboliten ist nur der Demethyl-Metabolit pharmakologisch aktiv. Seine Wirkung gleicht der von Clozapin, sie ist jedoch erheblich geringer und von kürzerer Dauer.

Elimination

Die Elimination ist biphasisch mit einer mittleren terminalen Eliminationshalbwertszeit von 12 Stunden (Bereich: 6 bis 26 Stunden). Nach Einzelgabe von 75 mg betrug die mittlere Eliminationshalbwertszeit 7,9 Stunden, die sich bei einer täglichen Gabe von 75 mg über mindestens 7 Tage nach Erreichen des Steady-State auf 14,2 Stunden verlängerte.

Im Urin und in den Fäzes finden sich nur Spuren der unveränderten Substanz. Clozapin wird in metabolisierter Form zu ca. 50% über den Harn und zu ca. 30% in den Fäzes ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Dosissteigerungen von 37,5 mg auf 75 mg und 150 mg, zweimal täglich verabreicht, führen im Steady-State zu linearen, dosisproportionalen Zunahmen der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) sowie der maximalen und minimalen Plasmakonzentrationen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auf der Grundlage konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxikologie bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die nicht-klinischen Daten kein spezielles Risiko für den Menschen erkennen (Angaben zur Reproduktionstoxikologie siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat
Siliciumdioxid, hochdisperses
Povidon
Talkum
Maisstärke
Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Stärke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lanolept 25 mg-, 50 mg- und 100 mg-Tabletten sind erhältlich in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen mit 7, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 90, 100 oder 300 Tabletten, in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen (PVC/PVDC/Aluminium) mit 7 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 40 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 100 x 1 oder 300 x 1 Tabletten und in HDPE-Behältern mit 7, 14, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 90, 100, 250, 300, 500, 1.000, 1.500 oder 2.500 Tabletten mit einem kindersicheren Polypropylen-Verschluss.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Lanolept 25 mg-Tabletten: 1-23670

Lanolept 50 mg-Tabletten: 1-23671

Lanolept 100 mg-Tabletten: 1-23672

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Juni 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Mai 2014

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten