

Fachinformation

clozapin-biomo 200 mg Tabletten

clozapin-biomo kann Agranulozytose verursachen. Die Anwendung ist beschränkt auf:

- schizophrene Patienten, die auf andere Neuroleptika nicht ansprechen oder diese nicht vertragen (siehe Abschnitt 4.1),
- Patienten mit vorher normalem Blutbild (Leukozytenzahl $\geq 3.500/\text{mm}^3$ [$\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$] und Zahl der neutrophilen Granulozyten $\geq 2.000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$)),
- Patienten, bei denen regelmäßige Kontrollen der Leukozyten und neutrophilen Granulozyten nachfolgendem 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-biomo erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

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

clozapin-biomo 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 eine dauerhafte Ruhetachykardie, insbesondere in den ersten 2 Monaten der Behandlung, und/oder Palpitationen, Arrhythmien, Schmerzen in der Brust und andere Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz (z. B. unerklärliche Müdigkeit, Dyspnoe, Tachypnoe) oder myokardinfarktähnliche Symptome entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Verdacht auf Myokarditis oder Kardiomyopathie ist clozapin-biomo 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).

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

clozapin-biomo 200 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 200 mg Clozapin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 Tablette enthält 246,6 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Ovale, gelbe Tablette mit der Prägung „200“ auf der einen und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapieresistente Schizophrenie

clozapin-biomo ist zur Behandlung therapieresistenter Schizophrenie und schizophrener Patienten angezeigt, die mit schweren, nicht zu behandelnden neurologischen unerwünschten Reaktionen auf andere Neuroleptika einschließlich eines atypischen Neuroleptikums reagieren.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis ist individuell einzustellen. Dem Patienten ist die niedrigste therapeutisch wirksame Dosis zu verabreichen. Für Dosierungen, die mit dieser Stärke nicht möglich sind, stehen weitere Stärken dieses Arzneimittels zur Verfügung.

Eine vorsichtige Dosissteigerung und ein Dosierungsschema mit über den Tag verteilten Dosen sind notwendig, um die Risiken einer Hypotonie, Krampfanfällen und Sedierung zu minimieren.

Die Behandlung mit clozapin-biomo darf nur bei Patienten mit einer Leukozytenzahl von $\geq 3.500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) und einer Zahl der neutrophilen Granulozyten von $\geq 2.000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) innerhalb standardisierter Normalwerte begonnen werden.

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

Wechsel von einer anderen Antipsychotika-Therapie auf clozapin-biomo

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

Folgende Dosierungen werden empfohlen:

Therapieresistente Schizophrenie-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 halbwöchentlichen oder vorzugsweise wöchentlichen Schritten um 50 – 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. Das erhöhte Risiko von Nebenwirkungen bei Dosen über 450 mg/Tag (insbesondere Krampfanfälle) muss jedoch 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 nicht über 200 mg täglich genügt eventuell eine einmalige Gabe am Abend.

Beendigung der Therapie

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

Wiederaufnahme der Therapie

Wenn die letzte Clozapin-Dosis mehr als 2 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.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollte die Therapie mit clozapin-biomo mit Vorsicht angewendet werden mit einer regelmäßigen Überprüfung der Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

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

Patienten ab 60 Jahren

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

Zum Einnehmen.

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 idiosynkratische Granulozytopenie/Agranulozytose in der Vorgeschichte (Ausnahme: Granulozytopenie/Agranulozytose nach vorheriger Chemotherapie);
- Clozapin-induzierte Agranulozytose in der Vorgeschichte;
- Eine Behandlung mit clozapin-biomo darf nicht begonnen werden bei gleichzeitiger Gabe von Substanzen, von denen bekannt ist, dass sie ein erhebliches Potenzial haben, eine Agranulozytose hervorzurufen; von der gleichzeitigen Anwendung von Depot-Neuroleptika wird abgeraten.
- Schädigung der Knochenmarkfunktion;
- Ungenügend kontrollierte Epilepsie;
- Alkoholische und andere vergiftungsbedingte Psychosen, Arzneimittelintoxikationen, Komazustände;
- Kreislaufkollaps und/oder ZNS-Depression jeglicher Genese;
- Schwere Erkrankungen der Niere oder des Herzens (z. B. Myokarditis);
- Aktive Lebererkrankungen, die mit Übelkeit, Appetitlosigkeit oder Ikterus einhergehen, progressive Lebererkrankungen, Lebersversagen;
- Paralytischer Ileus.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Agranulozytose

clozapin-biomo 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 der Risiken, die mit der Gabe von clozapin-biomo verbunden sind, darf das Arzneimittel nur bei solchen Patienten angewendet werden, bei denen die Therapie, wie in Abschnitt 4.1 aufgeführt, angezeigt ist und

- die zu Beginn ein normales Blutbild (Leukozytenzahl $\geq 3.500/\text{mm}^3$ [$3,5 \times 10^9/\text{l}$] und Zahl der neutrophilen Granulozyten $\geq 2.000/\text{mm}^3$ [$2,0 \times 10^9/\text{l}$]) haben und
- bei denen regelmäßige Kontrollen der Leukozyten und neutrophilen Granulozyten durchgeführt werden können: wöchentlich während der ersten 18 Wochen der Therapie und danach mindestens alle 4 Wochen. Die Überwachung des Blutbildes muss während der gesamten Behandlung und über einen Zeitraum von weiteren 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit clozapin-biomo 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 kardialen 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-biomo muss sofort abgesetzt werden, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung die Leukozytenzahl kleiner als $3.000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) oder die Zahl neutrophiler Granulozyten kleiner als $1.500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) ist. Bei Patienten, bei denen die Behandlung mit Clozapin wegen der Abnahme der

Leukozyten- oder Granulozytenzahl abgebrochen wurde, darf Clozapin nicht erneut wieder angewendet werden.

Bei jeder Konsultation muss der Patient, der clozapin-biomo erhält, daran erinnert werden, den Arzt bei jeder Art von Infektion, die sich zu entwickeln beginnt, sofort zu kontaktieren. Besondere Aufmerksamkeit sollte auf grippeähnliche 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-biomo 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-biomo behandelt werden, wenn der Nutzen das Risiko eindeutig 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 nur mit Einverständnis eines Hämatologen mit clozapin-biomo behandelt werden.

Kontrollen der Leukozyten- und Granulozytenzahl

Vor Behandlungsbeginn sind die Leukozytenzahl und das Differenzialblutbild 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 $\geq 3.500/\text{mm}^3$ [$3,5 \times 10^9/\text{l}$] und Zahl der neutrophilen Granulozyten $\geq 2.000/\text{mm}^3$ [$2,0 \times 10^9/\text{l}$]) Clozapin erhalten. Nach Beginn der Therapie 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-biomo 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 grippeähnlichen Beschwerden, die sich zu entwickeln beginnen, sofort zu kontaktieren. Bei Auftreten dieser Symptome oder Anzeichen einer Infektion müssen sofort die Leukozytenzahl bestimmt und ein Differenzialblutbild durchgeführt werden.

Niedrige Leukozyten-/Granulozytenzahl

Wenn während einer Therapie mit clozapin-biomo die Leukozytenzahl auf Werte zwischen $3.500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) und $3.000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) oder die Zahl der neutrophilen Granulozyten auf Werte zwischen $2.000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) und $1.500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) absinkt, müssen die Blutbildkontrollen mindestens zweimal wöchentlich durchgeführt werden, bis sich die Werte für die Leukozyten und Granulozyten in den Bereichen von $3.000 - 3.500/\text{mm}^3$ ($3,0 - 3,5 \times 10^9/\text{l}$) bzw. $1.500 - 2.000/\text{mm}^3$ ($1,5 - 2,0 \times 10^9/\text{l}$) oder darüber stabilisieren.

clozapin-biomo muss sofort abgesetzt werden, wenn während der Behandlung die Leukozytenzahl kleiner als $3.000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) oder die Zahl neutrophiler Granulozyten kleiner als $1.500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) ist. Leukozytenzahl und Differenzialblutbild müssen dann täglich bestimmt werden und die Patienten müssen engmaschig hinsichtlich grippeähnlicher 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-biomo sollte jedoch schon nach der ersten Bestimmung abgesetzt werden. Auch nach Absetzen von clozapin-biomo sind weitere Blutbildbestimmungen erforderlich, bis das normale Blutbild wiederhergestellt ist.

Tabelle 1:

Anzahl der Blutkörperchen		Notwendige Maßnahme
Leukozyten/ mm^3 (l)	Neutrophile Granulozyten/ mm^3 (l)	

$\geq 3.500 (\geq 3,5 \times 10^9)$	$\geq 2.000 (\geq 2,0 \times 10^9)$	Fortsetzung der clozapin-biomo-Behandlung
zwischen ≥ 3.000 und < 3.500 ($\geq 3,0 \times 10^9$ und $< 3,5 \times 10^9$)	zwischen ≥ 1.500 und < 2.000 ($\geq 1,5 \times 10^9$ und $< 2,0 \times 10^9$)	Fortsetzung der clozapin-biomo-Behandlung mit zweimaliger Blutbildkontrolle/Woche bis zur Stabilisierung oder Anstieg der Zahl der Blutkörperchen
$< 3.000 (< 3,0 \times 10^9)$	$< 1.500 (1,5 \times 10^9)$	Sofortiger Abbruch der clozapin-biomo-Behandlung, tägliche Blutbildkontrolle bis zur Wiederherstellung des normalen Blutbildes, Überwachung auf Infektionen. Keine Reexposition des Patienten.

Wenn clozapin-biomo abgesetzt wurde und ein weiterer Abfall der Leukozytenzahl unter $2.000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) auftritt oder die Zahl der neutrophilen Granulozyten unter $1.000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) 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-biomo 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 Auffälligkeiten im Blutbild auftreten, kann das Monitoring in Abständen von nicht mehr als 4 Wochen wiederaufgenommen 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

Eosinophilie

Im Falle einer **Eosinophilie** wird das Absetzen von clozapin-biomo empfohlen, wenn die Zahl der eosinophilen Granulozyten über $3.000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) steigt; die Therapie sollte erst wieder begonnen werden, wenn die Zahl der eosinophilen Granulozyten unter $1.000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) gesunken ist.

Thrombozytopenie

Im Falle einer **Thrombozytopenie** wird das Absetzen von clozapin-biomo empfohlen, wenn die Zahl der Thrombozyten unter $50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) sinkt.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Während der Behandlung mit clozapin-biomo kann **orthostatische Hypotension**, mit oder ohne Bewusstlosigkeit, auftreten. Selten wurde über schwerwiegenden Kreislaufkollaps, begleitet von Herzstillstand und/oder Atemstillstand, berichtet. Diese Komplikationen scheinen eher bei gleichzeitiger Anwendung von Benzodiazepinen oder anderen Psychopharmaka (siehe Abschnitt 4.5) oder während der Einstellphase bei schneller Dosissteigerung aufzutreten; in Einzelfällen wurden die erwähnten Komplikationen nach der ersten Dosis von Clozapin beobachtet. Daher sollten Patienten, die eine clozapin-biomo-Therapie beginnen, engmaschig medizinisch überwacht 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 eine persistierende Ruhetachykardie, insbesondere in den ersten zwei Monaten der Behandlung, und/oder Palpitationen, Arrhythmien, Schmerzen in der Brust und andere Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz (z. B. unerklärliche Müdigkeit, Atembeschwerden, Kurzatmigkeit) oder myokardinfarktähnliche Symptome entwickeln. Weitere Symptome, die zusätzlich zu den oben beschriebenen auftreten können, schließen grippeähnliche Symptome ein. Bei Verdacht auf Myokarditis oder Kardiomyopathie muss clozapin-biomo sofort abgesetzt und der Patient schnellstmöglich an einen Kardiologen überwiesen werden.

Bei Patienten, bei denen während der Behandlung mit clozapin-biomo eine Kardiomyopathie diagnostiziert wird, kann sich möglicherweise ein Mitralklappenfehler entwickeln. Über Mitralklappenfehler wurde in Fällen von Kardiomyopathien in Zusammenhang mit einer Clozapinbehandlung berichtet. Diese Fälle von Mitralklappenfehlern berichteten entweder eine leichte oder moderate Mitralsuffizienz in der zweidimensionalen Echokardiographie (2DEcho) (siehe Abschnitt 4.8).

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

Myokardinfarkt

Es gab nach Markteinführung Berichte über **Myokardinfarkte** mit tödlichem Ausgang. Eine kausale Bewertung war in den meisten Fällen schwierig, da schwerwiegende kardiale Vorerkrankungen und plausible alternative Ursachen bestanden.

QT-Intervallverlängerung

Wie bei anderen Neuroleptika ist bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung oder familiärer Anamnese einer **QT-Verlängerung** Vorsicht angezeigt.

Wie bei anderen Neuroleptika ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die für eine Verlängerung des QT_c-Intervalls bekannt sind, Vorsicht angezeigt.

Zerebrovaskuläre unerwünschte Ereignisse

In randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien wurde in der dementen Population mit einigen atypischen Neuroleptika ein ca. 3-fach erhöhtes Risiko für **zerebrovaskuläre unerwünschte Ereignisse** beobachtet. Der Mechanismus für dieses erhöhte Risiko ist nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko für andere Neuroleptika oder andere Patientengruppen kann nicht ausgeschlossen werden. Clozapin sollte bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Schlaganfall mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden.

Thromboembolie-Risiko

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

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Neuroleptika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) berichtet worden. Da Patienten, die mit Neuroleptika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit clozapin-biomo identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Krampfanfälle

Patienten mit Epilepsie in der Vorgeschichte müssen während der clozapin-biomo-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 Effekte

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 aufgrund seiner anticholinergen Eigenschaften, in unterschiedlichem Ausmaß zu einer **Abnahme der Darmperistaltik** führen. So wurden **Obstipation** bis zum **Darmverschluss** und **Koprostase, paralytischer Ileus, Megakolon** bis hin zum **Darminfarkt/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 Neuroleptika, 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-biomo-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 zugrundeliegende Infektion oder die Entwicklung einer Agranulozytose auszuschließen. Bei hohem Fieber sollte an die Möglichkeit eines **malignen neuroleptischen Syndroms (MNS)** gedacht werden. Falls die Diagnose eines MNS bestätigt wurde, sollte clozapin-biomo sofort abgesetzt werden und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Stürze

clozapin-biomo kann Krämpfe, Somnolenz, posturale Hypotension, motorische und sensorische Instabilität auslösen, wodurch es zu Stürzen mit Brüchen oder anderen Verletzungen kommen kann. Für Patienten mit Erkrankungen, Begleitscheinungen oder Medikationen, die diese Effekte verschlimmern, ist eine Abschätzung der Sturzgefahr zur Beginn der antipsychotischen Therapie und in regelmäßigen Abständen unter antipsychotischer Langzeittherapie nötig.

Metabolische Veränderungen

Atypische Neuroleptika, einschließlich clozapin-biomo, wurden mit metabolischen Veränderungen assoziiert, die das kardiovaskuläre/zerebrovaskuläre Risiko erhöhen können. Diese metabolischen Veränderungen können Hyperglykämie, Dyslipidämie und Gewichtszunahme einschließen. Während atypische Neuroleptika einige metabolische Veränderungen hervorrufen können, hat jedes Arzneimittel dieser Klasse sein eigenes spezifisches Profil.

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. Patienten mit einer gesicherten Diagnose des Diabetes mellitus, die eine Therapie mit atypischen Neuroleptika begonnen haben, sollten wegen einer Verschlechterung der Glukose-Werte regelmäßig überwacht werden. Bei Patienten mit Risikofaktoren für Diabetes mellitus (z. B. Fettleibigkeit, familiäre Anamnese eines Diabetes), die eine Behandlung mit atypischen Neuroleptika beginnen, sollten die Nüchternblutzuckerwerte zu Beginn und regelmäßig während der Behandlung untersucht werden. Bei Patienten, die während der Therapie mit atypischen Neuroleptika Symptome einer Hyperglykämie entwickeln, sollten die Nüchternblutzuckerwerte getestet werden. In einigen Fällen kam es nach Absetzen der atypischen Neuroleptika zu einer Normalisierung der Hyperglykämie; jedoch benötigten einige Patienten eine weiterführende antidiabetische Behandlung trotz Absetzens des verdächtigen Arzneimittels. Das Absetzen von Clozapin sollte bei Patienten

erwogen werden, bei denen die aktive medikamentöse Behandlung der Hyperglykämie nicht erfolgreich war.

Dyslipidämie

Unerwünschte Veränderungen der Lipide wurden bei Patienten beobachtet, die mit atypischen Neuroleptika, einschließlich clozapin-biomo, behandelt wurden. Eine klinische Überwachung, einschließlich Baseline- und regelmäßiger Follow-up-Lipid-Evaluierungen bei Patienten, die Clozapin einnehmen, wird empfohlen.

Gewichtszunahme

Eine Gewichtszunahme wurde bei Einnahme von atypischen Neuroleptika, einschließlich clozapin-biomo, beobachtet. Eine klinische Überwachung des Gewichtes wird empfohlen.

Rebound, Absetzerscheinungen

Nach plötzlichem Absetzen von Clozapin wurden akute Absetzerscheinungen berichtet, daher wird eine ausschleichende Beendigung der Behandlung empfohlen. Wenn clozapin-biomo abrupt abgesetzt werden muss (z. B. bei einer Leukopenie), ist der Patient sorgfältig hinsichtlich des Wiederauftretens der Psychose sowie der Symptome eines cholinergen Rebounds, wie z. B. vermehrtes Schwitzen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, zu überwachen.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

Patienten mit einer vorbestehenden stabilen Lebererkrankung können clozapin-biomo erhalten, benötigen jedoch eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion. Sollten bei Patienten unter der Therapie mit clozapin-biomo Symptome einer möglichen **Dysfunktion der Leber**, z. B. Übelkeit, Erbrechen und/oder Appetitlosigkeit, auftreten, müssen die Leberfunktionswerte bestimmt werden. Sind diese Werte klinisch relevant erhöht (mehr als das Dreifache der oberen Normalwerte) oder treten Symptome eines Ikterus auf, ist clozapin-biomo 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 mit clozapin-biomo engmaschig überwacht werden.

Patienten ab 60 Jahren

Bei Patienten ab 60 Jahren wird empfohlen, die Therapie mit einer niedrigeren Dosis zu beginnen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei der Behandlung mit Clozapin kann es zu orthostatischer Hypotension kommen. Tachykardien, die längere Zeit bestehen bleiben können, wurden berichtet. Patienten ab 60 Jahren, insbesondere Patienten mit beeinträchtigter Herz-Kreislauf-Funktion, können anfälliger für diese Komplikationen sein.

Patienten ab 60 Jahren können auch besonders anfällig sein für die anticholinergen Eigenschaften von Clozapin wie Hamretention und Obstipation.

Erhöhte Sterblichkeit bei älteren Menschen mit Demenz

Ergebnisse aus zwei großen Beobachtungsstudien zeigten, dass ältere Menschen mit Demenz, die mit antipsychotischen Arzneimitteln behandelt werden, ein geringfügig erhöhtes Sterberisiko gegenüber denen, die nicht behandelt werden, haben. Es sind nicht ausreichend Daten verfügbar, um eine sichere Abschätzung des genauen Ausmaßes des Risikos zu geben. Der Grund für das erhöhte Risiko ist nicht bekannt.

clozapin-biomo ist nicht für die Behandlung demenzbedingter Verhaltensstörungen zugelassen.

Lactose- und Natriumgehalt

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten clozapin-biomo nicht einnehmen.

clozapin-biomo enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Begleitmedikation

Substanzen mit knochenmarksupprimierenden Eigenschaften dürfen nicht gleichzeitig mit clozapin-biomo angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Lang wirkende Depot-Neuroleptika (mit möglichen myelosuppressiven Eigenschaften) dürfen nicht gleichzeitig mit clozapin-biomo 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-biomo 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-biomo 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 ist 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 Noradrenalin 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, in geringerem Ausmaß, 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 (inklusive Kombinationen von Östrogen und Progesteron oder Progesteron alleine) sind CYP1A2-, CYP3A4- und CYP2C19-Inhibitoren. Deshalb kann bei Beginn der Einnahme oder bei Unterbrechung von hormonellen Kontrazeptiva eine Dosisanpassung von Clozapin entsprechend den individuellen medizinischen Bedürfnissen erforderlich sein. 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 Wechselwirkungen zwischen Citalopram und Clozapin berichtet, die das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen, die mit Clozapin verbunden sind, erhöhen können. Die Art dieser Wechselwirkungen ist nicht vollständig geklärt.

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. Zu den bekannten CYP1A2-Induktoren gehört z. B. auch Omeprazol, dessen gleichzeitige Gabe zur Senkung des Clozapin-Plasmaspiegels führen kann. Bei gleichzeitiger Gabe solcher Arzneimittel sollte die Möglichkeit einer verringerten 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 des erstmaligen Auftretens von Krampfanfällen bei Nicht-Epileptikern und Einzelfälle von Delirien bei der Kombination von Clozapin mit Valproinsäure beschrieben. Dieser Effekt beruht 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 bei anderen Neuroleptika ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die für eine Verlängerung des QTc-Intervalls oder das Auslösen von Elektrolytstörungen bekannt sind, Vorsicht angezeigt.

Eine Auflistung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Clozapin, die als die wichtigsten angesehen werden, ist in Tabelle 2 enthalten (dies ist keine abschließende Aufzählung).

Tabelle 2: Die häufigsten Arzneimittelwechselwirkungen mit Clozapin

Arzneimittel	Wechselwirkung	Kommentar
Wirkstoffe, die die Knochenmarkfunktion supprimieren (z. B. Carbamazepin, Chloramphenicol), Sulfonamide (z. B. Cotrimoxazol), Pyrazolon-Analgetika (z. B. Phenylbutazon), Penicillamin, zytotoxische Stoffe und lang wirkende Depot-Injektionen von Neuroleptika	Erhöhung des Risikos und/oder der Schwere einer Knochenmarksuppression	clozapin-biomo <u>darf nicht</u> 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 eines Kreislaufkollapses 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 auftreten oder bei zusätzlicher Gabe von clozapin-biomo 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-biomo 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-biomo 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, sofern erforderlich, die Dosen der proteingebundenen Substanzen angepasst werden.
Phenytoin	Die zusätzliche Gabe von Phenytoin zur Clozapin-Behandlung kann einen Abfall der Plasmakonzentration von Clozapin verursachen.	Wenn Phenytoin gegeben 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 erhöhen.	Überwachung auf Anzeichen und Symptome des malignen neuroleptischen Syndroms.
CYP1A2-induzierende Substanzen (z. B. Omeprazol)	Die gleichzeitige Gabe kann einen Abfall des Clozapin-Spiegels bewirken.	Die Möglichkeit der reduzierten Wirkung von Clozapin ist in Betracht zu ziehen.
CYP1A2-inhibierende Substanzen z. B. Fluvoxamin, Coffein, Ciprofloxacin, Perazin oder hormonelle Kontrazeptiva (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Die gleichzeitige Gabe kann ein Ansteigen des Clozapin-Spiegels bewirken.	Möglichkeit für einen Anstieg von Nebenwirkungen. Beim Absetzen von gleichzeitig gegebenen CYP1A2- oder CYP3A4-Inhibitoren ist Vorsicht angezeigt, da es dabei zu einem Abfall der Clozapin-Spiegel kommen kann. Der Einfluss

		einer CYP2C19-Inhibition ist vermutlich gering.
--	--	---

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.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Clozapin) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Entzugerscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können.

Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

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

Fertilität

Die für Clozapin wenigen verfügbaren Daten zum Einfluss auf die Fertilität beim Menschen sind nicht beweiskräftig. Bei männlichen und weiblichen Ratten hatte Clozapin bis zu einer Dosis von 40 mg/kg keinen Einfluss auf die Fertilität, was einer äquivalenten Dosis von 6,4 mg/kg oder etwa einem Drittel der maximal erlaubten Dosis für einen Erwachsenen entspricht.

Frauen im gebärfähigen Alter

Als Ergebnis des Wechsels von anderen Neuroleptika zu clozapin-biomo kann eine Normalisierung im Menstruationszyklus eintreten. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter für geeignete kontrazeptive Maßnahmen sorgen.

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

clozapin-biomo kann zu Sedierung führen und die Schwelle für Krampfanfälle senken. Daher sollte die aktive Teilnahme am Straßenverkehr und das Arbeiten an Maschinen vermieden werden, vor allem während der ersten Wochen der Behandlung.

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 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 Effekte und Fieber (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten Nebenwirkungen sind Schläfrigkeit/Sedierung, Schwindel, Tachykardie, Obstipation und übermäßiger Speichelfluss.

Die Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass ein variierender Anteil von Clozapin-behandelten Patienten (von 7,1 % bis 15,6 %) die Therapie aufgrund einer Nebenwirkung abgesetzt haben, darunter nur diejenigen, die Clozapin passend zugeordnet werden konnten. Die häufigsten Ereignisse als Ursache für das Absetzen waren Leukopenie, Somnolenz, Schwindel (ausgenommen Vertigo) und psychotische Störung.

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

<i>Behandlungsperiode</i>	<i>Inzidenz der Agranulozytosen pro 100.000 beobachtete Patientenwochen²</i>
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. Zum Beispiel können 100.000 Patientenwochen bei 1.000 Patienten, die über 100 Wochen unter Beobachtung waren, bis zum Auftreten der Agranulozytose gesehen werden ($100 \times 1.000 = 100.000$) oder bei 200 Patienten, die über 500 Wochen beobachtet wurden ($200 \times 500 = 100.000$).

Die kumulative Inzidenz der Agranulozytose im britischen „Clozaril Patient Monitoring Service“ im gesamten Beobachtungszeitraum (0 - 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 über eine verminderte Glukosetoleranz und/oder das Auftreten oder eine Verschlechterung von Diabetes mellitus berichtet. Bei mit Clozapin behandelten Patienten ohne Hyperglykämie in der Vorgeschichte wurde in sehr seltenen Fällen über schwere Hyperglykämien berichtet, die manchmal zu Ketoazidosen und hyperosmolarem Koma führten. Bei den meisten Patienten normalisierte sich der Glukosespiegel nach Absetzen von Clozapin und in manchen Fällen trat nach Wiederbeginn der Behandlung erneut Hyperglykämie auf. Obwohl die meisten Patienten Risikofaktoren für nicht insulinabhängigen 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 im EEG führen, einschließlich des Auftretens von Spike/Wave-Komplexen. Es erhöht die epileptische Krampfbereitschaft dosisabhängig und 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 knochenmarksupprimierenden Eigenschaften vermieden werden und 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 beobachtet, die vorher mit anderen Neuroleptika behandelt wurden. Spätdyskinesien, die unter anderen Neuroleptika 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 Dosissteigerung, mit der möglicherweise 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 Neuroleptika 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 oder Kardiomyopathie sind persistierende Ruhetachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, Schmerzen in der Brust und andere Symptome einer Herzinsuffizienz (z. B. unerklärliche Müdigkeit, Atembeschwerden, Kurzatmigkeit) oder andere myokardinfarktähnliche Symptome. Weitere Symptome, die zusätzlich zu den oben beschriebenen auftreten können, schließen grippeähnliche 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.

Gefäßerkrankungen

Seltene Fälle einer Thromboembolie wurden berichtet.

Erkrankungen der Atemwege

Sehr selten traten Atemdepression oder Atemstillstand mit und 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-biomo abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4). In seltenen Fällen wurde eine akute Pankreatitis berichtet.

Erkrankungen der Nieren

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

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

Akute Entzugsreaktionen wurden 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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), 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*, Arzneimittalexanthem 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:	Dysphemie
Selten:	Agitiertheit, Ruhelosigkeit

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 plötzlichem Absetzen)*, EEG-Veränderungen*, Pleurothotonus*, Restless-Leg-Syndrom

Augenerkrankungen

Häufig:	Verschwommenes Sehen
---------	----------------------

Herzerkrankungen

Sehr häufig:	Tachykardie
Häufig:	EKG-Veränderungen
Selten:	Kreislaufkollaps, Arrhythmie, Myokarditis, Perikarditis/Perikarderguss
Sehr selten:	Kardiomyopathie, Herzstillstand
Nicht bekannt:	Myokardinfarkt***, Myokarditis***, Brustschmerzen/Angina pectoris*, Vorhofflimmern*, Herzrasen*, Mitralklappenfehler in Zusammenhang mit Clozapin-abhängiger Kardiomyopathie*

Gefäßerkrankungen

Häufig:	Synkope, orthostatische Hypotonie, Hypertonie
Selten:	Thromboembolie
Nicht bekannt:	Hypotonie*, venöse Thromboembolie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten:	Aspiration von aufgenommener Nahrung, Pneumonie und Infektionen der unteren Atemwege mit möglicherweise tödlichem Ausgang, Schlafapnoe-Syndrom*
Sehr selten:	Atemdepression/Atemstillstand
Nicht bekannt:	Pleuraerguss*, verstopfte Nase*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:	Obstipation, übermäßiger Speichelfluss
Häufig:	Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, trockener Mund
Selten:	Dysphagie
Sehr selten:	Darmverschluss/paralytischer Ileus/Koprostase, Vergrößerung der Ohrspeicheldrüse
Nicht bekannt:	Megakolon***, Darminfarkt/Ischämie***, Darmnekrose***, Darmgeschwür*** und Darmperforation***, Diarrhö*, abdominale Beschwerden/Sodbrennen/Dyspepsie*, Colitis*

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig:	Erhöhte Leberenzymwerte
Selten:	Pankreatitis, Hepatitis, Ikterus
Sehr selten:	Fulminante Lebernekrose
Nicht bekannt:	Steatosis hepatis*, Lebernekrose*, Lebertoizität*, Leberfibrose*, Leberzirrhose*, Lebererkrankungen einschließlich solcher hepatischer Ereignisse mit lebensbedrohlichen Folgen wie Leberschaden (hepatisch, cholestatisch und gemischt), Leberversagen mit möglicherweise tödlichem Ausgang und Lebertransplantation*.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Sehr selten:	Hautreaktionen
Nicht bekannt:	Pigmentierungsstörungen*

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Nicht bekannt: Rhabdomyolyse*, Muskelschwäche*, Muskelspasmen*, Muskelschmerzen*, Systemischer Lupus Erythematoses*

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Harnverhalten, Harninkontinenz
Sehr selten: Tubulo-interstitielle Nephritis
Nicht bekannt: Nierenversagen*, nächtliche Enuresis*

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Nicht bekannt: Arzneimittelentzugssyndrom des 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

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriff bedingte Komplikationen

Gelegentlich: Stürze (bedingt durch Clozapin induzierte Krämpfe, Somnolenz, posturale Hypotension, motorische und sensible Instabilität)*

* Nebenwirkungen, die nach Markteinführung aufgetreten sind (Spontanberichterstattung und Literaturfälle).

** Diese Nebenwirkungen sind manchmal mit tödlichem Ausgang.

Sehr selten wurden ventrikuläre Tachykardien und QT-Verlängerungen, die mit Torsades de pointes verbunden sein können, beobachtet, obwohl kein schlüssiger kausaler 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

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 2.000 mg Clozapin auf. Es gibt Berichte über Patienten, die sich nach einer Intoxikation mit mehr als 10.000 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.

Symptome der Intoxikation

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.

Therapie von Intoxikationen

Es gibt keine spezifischen Antidote für Clozapin.

Magenspülung und/oder Gabe von Aktivkohle innerhalb der ersten 6 Stunden nach Einnahme der Substanz. Peritoneal- und 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 umgekehrten Effektes von Adrenalin (verstärkter Blutdruckabfall) 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: Neuroleptikum: Diazepine, Oxazepine und Thiazepine, ATC-Code: N05A H02

Wirkmechanismus

Clozapin ist eine antipsychotisch wirkende Substanz, die sich von den herkömmlichen Neuroleptika 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 Wirkungen

Clozapin besitzt 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 bei Patienten aus, 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 Neuroleptika verursacht Clozapin weniger extrapyramidale Reaktionen wie akute Dystonie, parkinsonähnliche Nebenwirkungen und Akathisie. Im Gegensatz zu klassischen Neuroleptika 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 (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 90–95 % resorbiert; die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption werden durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

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

Verteilung

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

Biotransformation

Clozapin wird vor der Ausscheidung nahezu vollständig durch CYP1A2 und CYP3A4 und in gewissem Ausmaß durch CYP2C19 und CYP2D6 metabolisiert. 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 - 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 die Niere 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

Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Povidon K30, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC//Aluminium-Blister

Packungen mit 20, 50, 100 Tabletten
Unverkäufliches Muster mit 10 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

biomo pharma GmbH
Josef-Dietzgen-Straße 3
53773 Hennef
Tel.: 02242 8740-0
Fax: 02242 8740-499
E-Mail: biomo@biomopharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

69234.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Oktober 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Februar 2014

10. STAND DER INFORMATION

02.2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig