

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Elcrit® 25 mg
Tabletten

Elcrit® 100 mg
Tabletten

Clozapin

Elcrit kann Agranulozytose verursachen. Die Anwendung ist beschränkt auf:

- schizophrene Patienten, die auf andere Neuroleptika nicht ansprechen oder diese nicht vertragen,
- Patienten mit normalem Blutbild (Leukozytenzahl $\geq 3.500/\text{mm}^3$ [$3,5 \times 10^9/\text{l}$] und Zahl der neutrophilen Granulozyten $\geq 2.000/\text{mm}^3$ [$2,0 \times 10^9/\text{l}$]),
- Patienten, bei denen regelmäßige Kontrollen der Leukozyten und neutrophilen Granulozyten nach folgendem Schema durchgeführt werden können: wöchentlich während der ersten 18 Wochen der Therapie 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 Elcrit erfolgen.

Der verschreibende Arzt muss die geforderten Sicherheitsmaßnahmen in vollem Umfang erfüllen. Bei jeder Konsultation muss der Patient, der Elcrit 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 grippeähnliche Beschwerden wie Fieber, Halsschmerzen oder andere Anzeichen einer Infektion, die Anzeichen einer Neutropenie sein können.

Elcrit darf nur unter strikter medizinischer Überwachung angewendet werden, unter Beachtung der behördlichen Empfehlungen.

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.

Verdacht auf Myokarditis oder Kardiomyopathie besteht bei Patienten, die, insbesondere in den ersten 2 Monaten der Behandlung, eine persistierende Ruhetachykardie 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.

Bei Verdacht auf Myokarditis oder Kardiomyopathie ist Elcrit sofort abzusetzen und der Patient unverzüglich zu einem Kardiologen zu überweisen.

Patien

ten mit einer bestehenden oder vorbekannten Clozapin-induzierten Myokarditis oder Kardiomyopathie dürfen nicht wieder mit Clozapin behandelt werden.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNGElcrit 25 mg

1 Tablette enthält 25 mg Clozapin.

Elcrit 100 mg

1 Tablette enthält 100 mg Clozapin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Elcrit 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 einer befriedigenden klinischen 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 und Dauer der Anwendung

Die Behandlung ist von einem in der Behandlung akuter und chronischer Formen schizophrener Psychosen erfahrenen Facharzt zu überwachen.

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

Die Behandlung mit Elcrit 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 Elcrit pharmakodynamische oder pharmakokinetische Wechselwirkungen eingehen können wie z. B. Benzodiazepine oder selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, ist eine Dosisanpassung vorzunehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Folgende Dosierungen werden empfohlen:

Beginn der Therapie

Die Initialdosis sollte 12,5 mg (1 halbe Tablette zu 25 mg) ein- oder zweimal am 1. Tag

betragen, gefolgt von 1 oder 2 Tabletten zu 25 mg am 2. 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 bis 100 mg gesteigert werden.

Ältere Patienten

Zu Beginn der Behandlung wird eine besonders niedrige Dosis (12,5 mg als Einmaldosis am 1. Tag) empfohlen. Die anschließende Dosissteigerung sollte höchstens 25 mg pro Tag betragen.

Kinder

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Elcrit ist bei Kindern unter 16 Jahren nicht nachgewiesen. Eine Anwendung in dieser Gruppe sollte daher nicht erfolgen, bis weitere Daten vorliegen.

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. Angaben zur Erhaltungsdosis siehe unten.

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 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 Therapie mit Elcrit geplant, so wird die schrittweise Reduzierung der Dosis über einen Zeitraum von 1 bis 2 Wochen empfohlen. Wenn Elcrit abrupt abgesetzt werden muss, ist der Patient sorgfältig hinsichtlich des Auftretens von Absetzerscheinungen 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 (1 halbe Tablette zu 25 mg) ein- oder zweimal am 1. 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.

Wechsel von anderen Neuroleptika auf Elcrit
Es wird grundsätzlich empfohlen, Elcrit nicht in Kombination mit anderen Neuroleptika zu verwenden. Wenn eine Therapie mit Elcrit 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.

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;
- Schädigung der Knochenmarkfunktion;
- ungenügend kontrollierte Epilepsie;
- alkoholische oder andere vergiftungsbedingte Psychosen, Arzneimittelintoxikationen und Bewusstseinsstörungen, Kreislaufkollaps und/oder ZNS-Depression jeglicher Genese;
- schwere Erkrankungen der Niere;
- schwere Erkrankungen des Herzens (z. B. Myokarditis);
- aktive Lebererkrankungen, die mit Übelkeit, Appetitlosigkeit oder Ikterus einhergehen, progressive Lebererkrankungen, Leberversagen;
- paralytischer Ileus;
- Eine Behandlung mit Elcrit darf nicht durchgeführt werden bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die möglicherweise eine Agranulozytose hervorrufen können; von der gleichzeitigen Anwendung von Depot-Neuroleptika wird abgeraten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Elcrit 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 Elcrit verbunden ist, darf das Arzneimittel nur bei solchen Patienten angewendet werden, die unter die Einschränkungen, die im Abschnitt 4.1 aufgeführt sind, fallen 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 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 Elcrit 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.

Elcrit muss sofort abgesetzt werden, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung die Leukozytenzahl $< 3.000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) oder die Zahl neutrophiler Granulozyten $< 1.500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) 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 Elcrit 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 Elcrit 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 Elcrit in der Zukunft zu verhindern.

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

Patienten, die aufgrund einer benignen ethnisch-bedingten Neutropenie eine niedrige Leukozytenzahl haben, müssen besonders beobachtet werden. Sie können mit Einverständnis eines Hämatologen mit Elcrit 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 sicherzustellen, dass nur Patienten mit normaler Leukozytenzahl, d. h. $\geq 3.500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$), und Zahl der neutrophilen Granulozyten $\geq 2.000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) das Arzneimittel erhalten. Nach Beginn der Therapie müssen die Kontrollen der Leukozyten und neutrophilen Granulozyten wöchentlich während der ersten 18 Wochen und danach mindestens alle 4 Wochen durchgeführt werden.

Die Überwachung des Blutbildes muss während der gesamten Behandlung und über einen Zeitraum von weiteren 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Elcrit erfolgen oder bis zur Wiederherstellung eines normalen Blutbildes (siehe unten „Niedrige Leukozyten-/Granulozytenzahl“). 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 Elcrit 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 bis $3.500/\text{mm}^3$ ($3,0$ bis $3,5 \times 10^9/\text{l}$) bzw. 1.500 bis $2.000/\text{mm}^3$ ($1,5$ bis $2,0 \times 10^9/\text{l}$) oder darüber stabilisieren.

Elcrit muss sofort abgesetzt werden, wenn während der Behandlung die Leukozytenzahl $< 3.000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) oder die Zahl neutrophiler Granulozyten $< 1.500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) 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; Elcrit sollte jedoch schon nach der ersten Bestimmung abgesetzt werden. Auch nach Absetzen von Elcrit sind weitere Blutbildbestimmungen erforderlich, bis das normale Blutbild wieder hergestellt ist.

Siehe Tabelle auf Seite 3

Anzahl der Blutkörperchen		Notwendige Maßnahme
Leukozyten	Granulozyten	
≥ 3.500 ($3,5 \times 10^9$)	≥ 2.000 ($2,0 \times 10^9$)	Fortsetzung der Elcrit-Behandlung
3.000 bis 3.500 ($3,0$ bis $3,5 \times 10^9$)	1.500 bis 2.000 ($1,5$ bis $2,0 \times 10^9$)	Fortsetzung der Elcrit-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 Elcrit-Behandlung, tägliche Blutbildkontrolle bis zur Wiederherstellung des normalen Blutbildes, Überwachung auf Infektionen. Keine Reexposition des Patienten

Wenn Elcrit 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 Elcrit wegen der Abnahme der Leukozyten- oder Granulozytenzahl (siehe oben) abgebrochen wurde, darf Elcrit nicht wieder angewendet werden.

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

Abbruch der Therapie aus anderen Gründen

Wird die Therapie bei Patienten, die länger als 18 Wochen mit Elcrit behandelt wurden, für einen Zeitraum von mehr als 3 Tagen, aber weniger als 4 Wochen unterbrochen, sollte bei erneuter Einstellung auf Elcrit 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 Elcrit 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

Elcrit sollte bei Patienten mit hereditärer Galactose-Intoleranz, Lapp Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption nicht angewendet werden.

Im Falle einer **Eosinophilie** wird das Absetzen von Elcrit 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.

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

Während der Behandlung mit Elcrit kann **orthostatische Hypotension**, 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 Benzodiazepinen 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 Therapie mit Elcrit beginnen, engmaschig medizinisch überwacht werden. Bei Parkinsonpatienten ist während der ersten Behandlungswochen eine Überwachung des Blutdrucks im Stehen und Liegen notwendig.

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 2 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 2 Monaten der Behandlung, eine persistierende Ruhetachykardie 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 Elcrit sofort abgesetzt und der Patient schnellstmöglich an einen Kardiologen überwiesen werden.

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

Patienten mit Epilepsie in der Vorgeschichte müssen während der Therapie mit Elcrit 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.

Patienten mit einer vorbestehenden stabilen Lebererkrankung können Elcrit erhalten, benötigen jedoch eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion. Sollten bei Patienten unter der Therapie mit Elcrit Symptome

einer möglichen **Dysfunktion der Leber**, z. B. Übelkeit, Erbrechen und/oder Appetitlosigkeit, auftreten, müssen die Leberfunktionswerte bestimmt werden. Sind diese klinisch relevant erhöht (mehr als das Dreifache der Normalwerte) oder tritt ein Ikterus auf, ist Elcrit abzusetzen. Die Behandlung sollte nur fortgesetzt werden, wenn die Ergebnisse des Leberfunktionstests normal sind. In diesen Fällen sollte die Leberfunktion nach Wiederbeginn der Therapie engmaschig überwacht werden (siehe „Wiederaufnahme der Therapie“ in Abschnitt 4.2).

Elcrit besitzt anticholinerge Eigenschaften, die zu unerwünschten Wirkungen im gesamten Körper führen können. Eine sorgfältige Überwachung ist bei bestehender **Prostatavergrößerung** und **Engwinkelglaukom** angezeigt. Elcrit kann – wahrscheinlich aufgrund seiner anticholinergen Eigenschaften – in unterschiedlichem Ausmaß zu einer **Abnahme der Darmperistaltik** führen. So wurden **Obstipation**, **Darmverschluss** und **Koprostase** bis hin zum **paralytischen Ileus**, 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.

Während der Therapie mit Elcrit, 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.

Selten wurden Fälle von **verminderter Glucosetoleranz** 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. Das Absetzen von Clozapin sollte bei Patienten erwogen werden, bei denen die aktive medikamentöse Behandlung der Hyperglykämie nicht erfolgreich war.

Thromboembolie-Risiko

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

Nach plötzlichem Absetzen von Clozapin wurden akute Absetzerscheinungen berichtet. Daher wird eine ausschließliche Beendigung der Behandlung empfohlen. Wenn Elcrit 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.

Erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten zerebrovaskulären Ereignissen

In randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien mit an Demenz erkrankten Patienten, die mit einigen atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wurde ein etwa um das Dreifache erhöhtes Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Der Mechanismus, der zu dieser Risikoerhöhung führt, ist unbekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Wirkung auch bei der Anwendung anderer Antipsychotika oder bei anderen Patientengruppen auftritt. Elcrit sollte daher bei Patienten, die ein erhöhtes Schlaganfallrisiko haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Wie auch bei anderen Antipsychotika ist Vorsicht angezeigt bei Patienten mit bekannten Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder mit QT-Verlängerung bei Familienmitgliedern.

Wie auch bei anderen Antipsychotika sollte man vorsichtig sein, wenn Clozapin zusammen mit Arzneimitteln verordnet wird, die das QT-Intervall verlängern.

Ältere Patienten

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

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Begleitmedikation

Arzneimittel mit knochenmarksupprimierenden Eigenschaften dürfen nicht gleichzeitig

mit Elcrit angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Langwirkende Depot-Neuroleptika (mit myelosuppressiven Eigenschaften) dürfen nicht gleichzeitig mit Elcrit angewendet werden, da diese Arzneimittel 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 Elcrit eingenommen werden.

Vorsichtsmaßnahmen einschließlich Dosisanpassungen

Elcrit kann die zentralen Effekte anderer ZNS-dämpfender Wirkstoffe wie Narkosemittel, Antihistaminika und Benzodiazepine verstärken. Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn eine Behandlung mit Elcrit 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 von Elcrit mit anticholinerg wirkenden, blutdrucksenkenden oder/und respiratorisch dämpfenden Substanzen ist wegen einer möglichen Wirkungsverstärkung Vorsicht geboten.

Wegen seiner anti-alpha-adrenergen Wirkung kann Elcrit den blutdrucksteigernden Effekt von Noradrenalin oder 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 Koffein und die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer Fluvoxamin und (eher umstritten) Paroxetin. Einige der übrigen Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer wie Fluoxetin und 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. Da der Clozapin-Plasmaspiegel durch Koffein erhöht werden und nach 5 Tagen ohne Koffein-Aufnahme um ca. 50 % sinken kann, können Dosisänderungen von Clozapin bei einer Änderung des Koffeinkonsums notwendig sein. Bei plötzlicher Beendigung des Zigarettenrauchens kann die Clozapin-Plasmakonzentration erhöht sein, was zu verstärktem Auftreten von Nebenwirkungen führen kann.

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 zur Senkung des Clozapin-Plasmaspiegels führen. Bei Anwendung zusammen mit diesen Substanzen sollte die Möglichkeit einer Wirkungsabschwächung von Clozapin berücksichtigt 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 Arzneimitteln behandelt werden, die die Cytochrom-P450-Isoenzyme entweder hemmen oder induzieren. Mit trizyklischen Antidepressiva, Phenothiazinen und Antiarrhythmika der Klasse I_c, die bekannterweise an das Cytochrom P450 2D6 binden, wurden bisher keine klinisch relevanten Interaktionen beobachtet.

Wie auch bei anderen Antipsychotika sollte man vorsichtig sein, wenn Clozapin zusammen mit Arzneimitteln verordnet wird, die das QT-Intervall verlängern oder ein Elektrolyt-Ungleichgewicht verursachen.

Eine Auflistung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Elcrit, die als die wichtigsten angesehen werden, sind in Tabelle 1 auf Seite 5 enthalten (dies ist keine abschließende Aufzählung).

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 Elcrit) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können.

Tabelle 1: Die häufigsten Arzneimittelwechselwirkungen mit Clozapin

Arzneimittel	Wechselwirkung	Kommentar
Wirkstoffe, die die Knochenmarkfunktion supprimieren (z. B. Carbamazepin, Chloramphenicol), Sulfonamide (z. B. Co-Trimoxazol), Pyrazolone, Analgetika (z. B. Phenylbutazon), Penicillamin, zytotoxische Stoffe und lang wirkende Depot-Injektionen von Neuroleptika	Erhöhung des Risikos und/oder der Schwere einer Knochenmarksuppression	Elcrit 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.	Obwohl das Ereignis selten auftritt, ist bei gleichzeitiger Anwendung dieser Wirkstoffe Vorsicht geboten. Berichte lassen vermuten, dass Atemdepression und Kollaps vermehrt zu Beginn der Kombinationsbehandlung auftreten oder bei zusätzlicher Gabe von Clozapin zu einer bestehenden Benzodiazepin-Behandlung.
Anticholinergika	Clozapin verstärkt die Wirkungen dieser Arzneimittel aufgrund 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 sympathomimetischen antagonistischen Wirkung die blutdrucksenkende Wirkung dieser Arzneimittel verstärken.	Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Elcrit 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 Elcrit 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 Stoffe erhöhen aufgrund ihrer Verdrängung von den Plasmaproteinen.	Die Patienten sollten im Hinblick auf das Auftreten von Nebenwirkungen, die durch diese Arzneimittel hervorgerufen werden können, beobachtet und die Dosen der proteingebundenen Stoffe angepasst werden, sofern erforderlich.
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-Induktoren (z. B. Omeprazol)	Die gleichzeitige Gabe kann die Clozapin-Spiegel verringern.	Die Möglichkeit einer Wirkungsschwächung von Clozapin sollte berücksichtigt werden.
CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Fluvoxamin, Koffein, Ciprofloxacin)	Die gleichzeitige Gabe kann die Clozapin-Spiegel erhöhen.	Die Möglichkeit von Nebenwirkungen ist erhöht. Auch bei Beendigung der Therapie mit CYP1A2-Inhibitoren ist Vorsicht angesagt, da sich dann die Clozapin-Spiegel verringern.

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 Elcrit erhalten, nicht stillen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Als Ergebnis des Wechsels von anderen Neuroleptika zu Elcrit 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

Elcrit 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 das Bedienen von Maschinen verzichtet werden.

Während der Einstellungsphase und während der Dosissteigerung sollte auf Aktivitäten sowie auf Sportarten verzichtet werden, bei denen plötzlicher Bewusstseinsverlust ein ernstes Risiko für den Patienten oder andere Personen bedeuten kann (z. B. Autofahren, schwimmen, klettern).

4.8 Nebenwirkungen

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 bei Parkinsonerkrankung, bei denen sich eine Standardtherapie als wirkungslos erwiesen hat, 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.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Die Entstehung von Granulozytopenien und Agranulozytosen ist ein grundsätzliches Risiko bei der Clozapin-Behandlung. Obwohl die durch Elcrit verursachte Agranulozytose im Allgemeinen durch Abbruch der Behandlung reversibel ist, kann sie zu einer Sepsis und zum Tode führen. Da das sofortige Absetzen des Arzneimittels notwendig ist, um die Entwicklung einer lebensbedrohenden Agranulozytose zu vermeiden, ist die Kontrolle der Leukozytenzahl zwingend erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die geschätzte Inzidenz der Agranulozytosen für die einzelnen Behandlungsperioden mit Elcrit.

Tabelle 2:

Geschätzte Inzidenz der Agranulozytosen¹

Behandlungsperiode	Inzidenz der Agranulozytosen pro 100.000 beobachtete Patientenwochen ²
Wochen 0 bis 18	32,0
Wochen 19 bis 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 ($100 \times 1.000 = 100.000$) 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 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 Glucosetoleranz 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 Glucosespiegel 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.

Elcrit kann zu Veränderungen des Kurvenverlaufs im EEG, einschließlich des Auftretens von Spike-Wave-Komplexen, und dosisabhängig 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 knochenmarksupprimierenden Eigenschaften vermieden werden. Bei anderen Antikonvulsiva muss die Möglichkeit von pharmakokinetischen Wechselwirkungen berücksichtigt werden.

Selten kann bei Patienten, die mit Elcrit 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 Dosititration, mit der möglicherweise schwerwiegenden Konsequenz eines Herz- oder Atemstillstands, wurde unter Clozapin berichtet.

Ein kleiner Teil der mit Elcrit behandelten Patienten kann EKG-Veränderungen entwickeln, die mit denen anderer Neuroleptika vergleichbar sind, einschließlich Unterdrückung des ST-Segments und Abflachung oder Inversion der T-Wellen. Diese Änderungen normalisieren sich nach Absetzen von Elcrit. 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 Myokarditisfälle 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 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 Elcrit abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4). Selten wurde eine akute Pancreatitis berichtet.

Erkrankungen der Nieren

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane

Sehr selten wurde Priapismus berichtet.

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 Absetzerscheinungen wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die Tabelle 3 auf Seite 7 fasst die unerwünschten Wirkungen zusammen, die spontan und aus klinischen Prüfungen berichtet wurden.

Die unerwünschten Wirkungen werden nach der Häufigkeit eingeteilt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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)

Es wurden sehr seltene Fälle einer QT-Verlängerung, die mit Torsade de pointes einhergehen können, beobachtet. Es gibt jedoch keinen schlüssigen ursächlichen Zusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche

Tabelle 3: Abschätzung der Häufigkeit von behandlungsbedingten unerwünschten Wirkungen aus Spontanberichten und klinischen Prüfungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Leukopenie/verminderte Leukozytenzahl/Neutropenie, Eosinophilie, Leukozytose
Gelegentlich	Agranulozytose
Selten	Anämie
Sehr selten	Thrombozytopenie, Thrombozythämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Gewichtszunahme
Selten	verminderte Glucosetoleranz, Diabetes mellitus
Sehr selten	Ketoazidose, hyperosmolares Koma, schwere Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Dysarthrie
Gelegentlich	Dysphemie
Selten	Ruhelosigkeit, Agitiertheit
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Schläfrigkeit/Sedierung, Schwindel
Häufig	Kopfschmerzen, Tremor, Rigor, Akathisie, extrapyramidale Symptome, Krampfanfälle/Konvulsionen, myoklonische Zuckungen
Gelegentlich	malignes neuroleptisches Syndrom
Selten	Konfusion, Delir
Sehr selten	Spätdyskinesie, Symptome einer Zwangsstörung
Nicht bekannt	Cholinerges Syndrom (nach plötzlichem Absetzen)*, EEG-Veränderungen*
Augenerkrankungen	
Häufig	verschwommenes Sehen
Herzerkrankungen	
Sehr häufig	Tachykardie
Häufig	EKG-Veränderungen
Selten	Kreislaufkollaps, Arrhythmie, Myokarditis, Perikarditis/Perikarderguss
Sehr selten	Kardiomyopathie, Herzstillstand
Nicht bekannt	Myokardinfarkt mit möglicherweise tödlichem Ausgang*, Brustschmerzen/Angina pectoris*
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypertonie, orthostatische Hypotonie, Synkope
Selten	Thromboembolie
Nicht bekannt	venöse Thromboembolie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Selten	Aspiration von aufgenommener Nahrung, Pneumonie und Infektionen der unteren Atemwege mit möglicherweise tödlichem Ausgang
Sehr selten	Atemdepression/Atemstillstand
Nicht bekannt	verstopfte Nase*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Obstipation, übermäßiger Speichelfluss
Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, trockener Mund
Selten	Dysphagie
Sehr selten	Vergrößerung der Ohrspeicheldrüse, Darmverschluss/paralytischer Ileus/Koprostase
Nicht bekannt	Diarrhö*, abdominale Beschwerden/Sodbrennen/Dyspepsie*

Fortsetzung auf Seite 8

liche 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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In Fällen einer beabsichtigten oder versehentlich 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 Elcrit 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 Kindern 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; Tachykardie, Hypotonie, Kollaps, kardiale Arrhythmien; Aspirationspneumonie, Dyspnoe, Atemdepression oder -insuffizienz.

Therapie von Intoxikationen

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 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

ATC-Code : N05A H02

Clozapin ist eine antipsychotisch wirkende Substanz, die sich in pharmakologischer und klinisch-therapeutischer Hinsicht wesentlich von den herkömmlichen Neuroleptika unterscheidet.

In pharmakologischen Untersuchungen löst die Substanz keine Katalapsie aus und bewirkt keine Hemmung des durch Apomor-

Fortsetzung Tabelle 3

Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Erhöhte Leberenzymwerte
Selten	Hepatitis, Ikterus, Pankreatitis
Sehr selten	Fulminante Lebernekrose
Nicht bekannt	Steatosis hepatis*, Lebernekrose*, Lebertoxizität*, 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 Unterhautzellgewebes	
Sehr selten	Hautreaktionen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Nicht bekannt	Muskelschwäche*, Muskelspasmen*, Muskelschmerzen*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Harninkontinenz, Harnverhalten
Sehr selten	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
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit, Fieber, benigne Hyperthermie, Störung der Schweiß- und Temperaturregulation
Sehr selten	Unerklärlicher plötzlicher Tod
Untersuchungen	
Selten	Erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte

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

phin oder Amphetamin induzierten stereotypen Verhaltens. Clozapin besitzt nur eine geringe dopaminrezeptorblockierende Affinität zu D₁-, D₂-, D₃- und D₅-Rezeptoren, zeigt aber eine hohe Affinität zum D₄-Rezeptor. Zusätzlich besitzt es starke anti-alpha-adrenerge, anticholinerge und antihistaminerge Aktivität und inhibiert die Arousal-Reaktion. Clozapin hat auch antiserotonerge Eigenschaften gezeigt.

Klinisch bewirkt Clozapin eine schnelle und ausgeprägte Sedierung und übt antipsychotische Effekte bei schizophrenen 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 1. 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, parkin-

sonähnliche 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 und Patienten, bei denen regelmäßige Blutbildkontrollen durchgeführt werden können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8), beschränkt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 %. 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.

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.

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.

Clozapin wird vor der Ausscheidung nahezu vollständig 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. 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.

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 präklinischen 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, Magnesiumstearat, vorverkleisterte Stärke aus Mais, Maisstärke, Povidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Talcum.

Enthält Kohlenhydrate, entsprechend weniger als 0,01 BE.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 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-Blisters.

Elcrit 25 mg: Packungen mit 20 N1 und 100 N3 Tabletten

Elcrit 100 mg: Packungen mit 100 N3 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**

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Elcrit 25 mg: 41908.00.00
Elcrit 100 mg: 41908.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
06. Oktober 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:
03. März 2005

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt