



Landeshauptleute; Landessanitätsdirektionen;
Österreichische Apothekerkammer; Österreichische
Ärzttekammer; Landesärztekammern;
Anstaltsapotheken der Universitätskliniken

Datum: 10.09.2025
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz
Tel:
E-Mail: dhpc-em@basg.gv.at

Mitteilung des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

Wichtige Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über überarbeitete Empfehlungen für die routinemäßige Überwachung des Blutbildes hinsichtlich des Risikos einer Agranulozytose bei der Anwendung von Clozapin

Leponex 25 mg – Tabletten
Leponex 100 mg – Tabletten
Zulassungsinhaber: Viatrix Healthcare Limited

Zulassungsnummer: 15132
Zulassungsnummer: 14255

Clozapin Accord 25 mg Tabletten
Clozapin Accord 50 mg Tabletten
Clozapin Accord 100 mg Tabletten
Clozapin Accord 200 mg Tabletten
Zulassungsinhaber: Accord Healthcare

Zulassungsnummer: 137532
Zulassungsnummer: 137533
Zulassungsnummer: 137534
Zulassungsnummer: 137536

Clozapin Aristo 25 mg Tabletten
Clozapin Aristo 50 mg Tabletten
Clozapin Aristo 100 mg Tabletten
Clozapin Aristo 200 mg Tabletten
Zulassungsinhaber: Aristo Pharma

Zulassungsnummer: 141066
Zulassungsnummer: 141067
Zulassungsnummer: 141068
Zulassungsnummer: 141069

Lanolept 25 mg - Tabletten
Lanolept 50 mg - Tabletten
Lanolept 100 mg - Tabletten
Zulassungsinhaber: G.L. Pharma

Zulassungsnummer: 1-23670
Zulassungsnummer: 1-23671
Zulassungsnummer: 1-23672

Wirksamer Bestandteil: Clozapin



Zugelassene Indikation:

Clozapin ist zugelassen zur Behandlung therapieresistenter Schizophrenie; Psychosen bei Morbus Parkinson nach Versagen der Standardtherapie. Die genauen Indikationen entnehmen Sie bitte der entsprechenden Fachinformation.

Zusammenfassung

Clozapin erhöht das Risiko für Neutropenie und Agranulozytose. Zur Minimierung dieses Risikos wird eine regelmäßige Überwachung des Blutbildes durchgeführt.

Neue Erkenntnisse haben zu einer Überarbeitung der Überwachungsempfehlungen geführt.

Überarbeitete ANC-Schwellenwerte:

- Die Überwachungsanforderung für die Anzahl der weißen Blutkörperchen (WBC) wurde aufgehoben, da die absolute Neutrophilenzahl (ANC) ausreichend ist
- Die ANC-Schwellenwerte für den Beginn und die Fortsetzung der Behandlung wurden entsprechend den Standarddefinitionen für leichte Neutropenie (ANC: 1000–1500/mm³), mittelschwere (ANC: 500–999/mm³) und schwere Neutropenie (ANC <500/mm³) geändert
- Die Einleitung einer Clozapin-Behandlung wird nur bei Patienten mit ANC $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$) und bei Patienten mit bestätigter BEN (benigne ethnische Neutropenie) mit ANC $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$) empfohlen.

Überarbeitete Anforderungen an die ANC-Überwachung:

- Die ANC des Patienten muss wie folgt überwacht werden:
 - o wöchentlich während der ersten 18 Wochen der Behandlung
 - o anschließend monatlich für die folgenden 34 Wochen (d. h. bis zum Ende des ersten Behandlungsjahres)
 - o wenn während des ersten Behandlungsjahres keine Neutropenie aufgetreten ist, kann die ANC-Überwachung auf einmal alle 12 Wochen reduziert werden
 - o wenn während der ersten zwei Jahre der Behandlung keine Neutropenie aufgetreten ist, sollte die ANC einmal jährlich bestimmt werden
- Die Patienten sollten bei jeder Konsultation daran erinnert werden, sich bei Anzeichen oder Symptomen einer Infektion unverzüglich an ihren Arzt zu wenden. Bei solchen Symptomen muss die ANC unverzüglich bestimmt werden
- Bei älteren Patienten oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Valproinsäure kann eine zusätzliche ANC-Überwachung in Betracht gezogen werden, insbesondere während der Einleitungsphase.

Je nach ANC-Werten sind folgende Maßnahmen zu ergreifen:

- Der ANC von Patienten, bei denen während der Behandlung eine leichte Neutropenie (1000–1500/mm³) auftritt, die sich anschließend stabilisiert und/oder zurückbildet, sollte während der



gesamten Behandlung monatlich überwacht werden. Für Patienten mit bestätigter BEN liegt der Schwellenwert bei ANC: $500\text{--}1000/\text{mm}^3$ ($0,5\text{--}1,0 \times 10^9/\text{L}$)

- Patienten mit einem ANC-Wert $< 1000/\text{mm}^3$ ($< 1,0 \times 10^9/\text{L}$) müssen die Behandlung sofort abbrechen und dürfen nicht erneut exponiert werden. Für Patienten mit bestätigter BEN liegt der Schwellenwert bei ANC $< 500/\text{mm}^3$ ($< 0,5 \times 10^9/\text{L}$). Die Patienten sollten bei vollständigem Absetzen der Behandlung 4 Wochen lang wöchentlich überwacht werden

Empfehlungen für die ANC-Überwachung bei Wiederaufnahme der Clozapin-Behandlung nach einer Unterbrechung aus nicht hämatologischen Gründen:

Die Empfehlungen nach einer Behandlungsunterbrechung wurden ebenfalls basierend auf der Behandlungsdauer, der Neutropenie-Vorgeschichte und der Länge der Unterbrechung überarbeitet:

- Stabile Patienten (≥ 2 Jahre Behandlung) ohne Neutropenie können ihren vorherigen Behandlungsplan unabhängig von der Dauer der Unterbrechung wieder aufnehmen
- Patienten mit vorangegangener Neutropenie oder kürzerer Behandlungsdauer (> 18 Wochen–2 Jahre) müssen nach Unterbrechungen von 3 Tagen, aber weniger als 4 Wochen, engmaschiger überwacht werden.
- Patienten, die die Behandlung für ≥ 4 Wochen unterbrochen haben, müssen wöchentlich überwacht und neu auftitriert werden, unabhängig von der vorherigen Behandlungsdauer und einer vorherigen leichten Neutropenie.

Hintergrundinformationen

- Clozapin ist ein atypisches Antipsychotikum, das bei therapieresistenter Schizophrenie und bei Schizophreniepatienten mit schweren, unbehandelbaren neurologischen Nebenwirkungen auf andere Antipsychotika indiziert ist. Es ist auch bei psychotischen Störungen im Verlauf der Parkinson-Krankheit indiziert, wenn die Standardbehandlung versagt hat
- Agranulozytose, ein bekanntes Risiko im Zusammenhang mit der Anwendung von Clozapin, wird durch routinemäßige hämatologische Überwachung gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) minimiert.
- Nach einer EU-weiten Überprüfung des Risikos von Neutropenie und Agranulozytose unter Clozapin durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) wurden die Empfehlungen für die routinemäßige Überwachung des Blutbildes überarbeitet.
- Neue Erkenntnisse aus der wissenschaftlichen Literatur deuten darauf hin, dass eine durch Clozapin verursachte Neutropenie zwar jederzeit während der Behandlung auftreten kann, jedoch überwiegend im ersten Jahr beobachtet wird, wobei die Inzidenz in den ersten 18 Wochen der Behandlung ihren Höhepunkt erreicht. Nach



diesem Zeitpunkt sinkt die Inzidenz und wird nach zwei Jahren Behandlung bei Patienten ohne vorherige Neutropenie-Episode zunehmend geringer. Eine große Metaanalyse von Myles et al. (Acta Psychiatr Scand 2018; 138: 101-109)¹, die Daten aus 108 Studien mit über 450.000 Clozapin-exponierten Patienten umfasste, ergab, dass die höchste Inzidenz von schwerer Neutropenie im ersten Behandlungsmonat auftrat, wobei 89 % der gesamten Ereignisse nach 24 Monaten - und nur ein geringfügiger Anstieg nach 36 Monaten und darüber hinaus - verzeichnet wurden. Die Inzidenz von Clozapin-assoziiierter Neutropenie betrug 3,8 % (95 % CI: 2,7–5,2 %) und die von schwerer Neutropenie 0,9 % (95 % CI: 0,7–1,1 %). Ähnliches ergab eine große retrospektive Kohortenstudie, die in Australien/Neuseeland durchgeführt wurde (Lancet Vol 11 Januar 2024)² analysierte Daten von über 26.630 mit Clozapin behandelten Patienten über einen Zeitraum von 32 Jahren (1990–2022). Diese Studie ergab, dass bei Personen ohne vorherige Clozapinexposition (n = 15 973) die kumulative Inzidenz schwerer Neutropenie, die zum Abbruch der Behandlung führte, nach 18 Wochen bei 0,9 % und 1,4 % nach 2 Jahren war. Die wöchentliche Inzidenzrate für schwerwiegende Neutropenie, die zum Abbruch der Behandlung führte, erreichte ihren Höhepunkt nach 9 Wochen (0,128 %) und sank bis zum 2. Jahr auf eine gleitende durchschnittliche wöchentliche Inzidenz von 0,001 %.

- Diese Ergebnisse werden auch durch registerbasierte Analysen aus dem Vereinigten Königreich und Irland bestätigt (Atkin et al. Br J Psychiatry)³, die über 6.300 Patienten in einem nationalen Clozapin-Überwachungsdienst untersuchten und zeigen, dass die höchste Inzidenz von Agranulozytose in den ersten 6 bis 18 Wochen der Behandlung lag und durch ein Register in Chile (Mena et al. Int Clin Psychopharmacol 2019).⁴ Diese Studie, die auf Daten aus einem nationalen Pharmakovigilanz-Register mit über 5000 Personen in Chile basiert, die mit der Einnahme von Clozapin begonnen hatten, zeigte, dass 87,9 % der schweren Neutropenie-Fälle in den ersten 18 Wochen auftraten.
- Darüber hinaus wird nun empfohlen, die Überwachung ausschließlich auf die absolute Neutrophilenzahl (ANC) zu stützen, was den aktuellen Erkenntnissen entspricht, dass die ANC ein spezifischerer und klinisch relevanterer Marker für die Beurteilung des Risikos einer Neutropenie ist. Daher wurde die Anforderung zur Überwachung der Anzahl der weißen Blutkörperchen (WBC) aufgehoben.
- Neue ANC-Schwellenwerte sollten für Patienten im Allgemeinen sowie für Patienten mit benigner ethnischer Neutropenie (BEN) in Betracht gezogen werden. Die Anwendung von Clozapin sollte in der Allgemeinbevölkerung auf Patienten mit einem anfänglichen $ANC \geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$) und bei Patienten mit benigner ethnischer Neutropenie (BEN) auf diejenigen mit einem $ANC \geq 1000$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$) beschränkt werden. Die Senkung der ANC-Schwellenwerte für Patienten mit BEN beeinträchtigt nicht die Patientensicherheit und trägt dazu bei, unnötige Behandlungsabbrüche zu vermeiden.



- Daher werden die Produktinformationen für alle Clozapin-haltigen Arzneimittel aktualisiert, um die überarbeiteten ANC-Schwellenwerte und die Überwachungshäufigkeit des Risikos einer Clozapin-assoziierten Agranulozytose abzubilden

Literatur:

¹ Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Kisely S, Galletly C, Bird R, Siskind D. Meta-Analyse zur Untersuchung der Epidemiologie von Clozapin-assoziiierter Neutropenie. *Acta Psychiatr Scand*. 2018 Aug;138(2):101-109. doi: 10.1111/acps.12898. Epub 2018 21. Mai. PMID: 29786829.

² Northwood K, Myles N, Clark SR, Every-Palmer S, Myles H, Kisely S, Warren N, Siskind D. Evaluierung der Epidemiologie von Clozapin-assoziiierter Neutropenie bei Menschen, die Clozapin in Australien und Aotearoa Neuseeland einnehmen: eine retrospektive Kohortenstudie. *Lancet Psychiatry*. Januar 2024; 11(1): 27-35. doi: 10.1016/52215-0366(23)00343-7. Epub 28. November 2023. PMID: 38040009.

³ Atkin K, Kenda/1 F, Gould D, Freeman H, Liberman J, O'Sullivan D. Neutropenie und Agranulozytose bei Patienten, die Clozapin in Großbritannien und Irland erhalten. *Br J Psychiatry*. Oktober 1996; 169(4):483-8. doi: 10.1192/bjp.169.4.483. PMID: 8894200.

⁴ Mena CI, Nachar RA, Crossley NA, Gonzalez-Valderrama AA. Clozapine-associated neutropenia in Latin America: incidence report of 5380 Chilean users. *Int Clin Psychopharmacol*. 2019 Sep;34(5):257-263. doi: 10.1097/YIC.0000000000000270. PMID: 31094900.

Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Clozapin haltigen Arzneispezialitäten dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht.

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf
am 10.9.2025