



Wichtige Sicherheitsinformation
in Absprache mit  **SWISSmedic**

25.Sep.2026

Wichtige Mitteilung zur Arzneimittelsicherheit

Clozapin: Überarbeitete Empfehlungen für die routinemässige Kontrolle des Blutbildes im Hinblick auf das Risiko einer Agranulozytose

Sehr geehrte medizinische Fachperson,

die Zulassungsinhaberinnen für Arzneimittel, die Clozapin enthalten, möchten Sie im Einvernehmen mit der Swissmedic über Folgendes informieren:

Zusammenfassung

Clozapin erhöht das Risiko einer Neutropenie und Agranulozytose. Zur Minimierung dieses Risiko sind regelmässige Kontrollen des (Differenzial-)Blutbildes notwendig. Neue Erkenntnisse haben zu überarbeiteten Empfehlungen hinsichtlich der Blutbildkontrollen geführt:

- **Zukünftig soll das Blutbild mit der absoluten Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count, ANC) überwacht werden, da diese für die Erkennung einer Neutropenie oder Agranulozytose relevanter ist als die Bestimmung der Leukozyten.**
- **Die ANC-Schwelle für den Beginn einer Clozapin-Behandlung wurde gesenkt auf $\geq 1'500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$).**
- **Detaillierte Empfehlungen für Patienten mit benigner, ethnisch bedingter Neutropenie (BEN) wurden eingeführt. Bei diesen kann Clozapin bei einer $\text{ANC} \geq 1'000/\text{mm}^3$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$) begonnen werden.**
- **Die Kontrollintervalle wurden gemäss der verfügbaren Evidenz angepasst.**
- **Unter bestimmten Bedingungen ist eine Reexposition mit Clozapin nach leichter Neutropenie möglich.**
- **Patienten sind wie bisher über Anzeichen und Symptome einer Agranulozytose (insb. Infektionen und grippeähnliche Beschwerden) aufzuklären und anzuweisen, sich gegebenenfalls sofort an ihren Arzt zu wenden. Bei Auftreten solcher Symptome muss unverzüglich der ANC-Wert bestimmt werden.**

Hintergrund

Clozapin ist ein atypisches Antipsychotikum, das bei therapieresistenter Schizophrenie und – nach Versagen der Standardtherapie – bei Psychosen im Verlauf der Parkinson-Krankheit angezeigt ist. Es ist ferner indiziert zur längerfristigen Reduktion des wiederholten suizidalen Verhaltens bei Schizophrenie und schizoaffektiver Störung.

Agranulozytose ist ein bekanntes, potenziell lebensbedrohliches Risiko im Zusammenhang mit der Anwendung von Clozapin. Durch eine routinemässige hämatologische Überwachung werden Veränderungen des Blutbilds frühzeitig entdeckt und somit das Risiko minimiert.

In der EU wurden die Empfehlungen für die routinemässige Kontrolle des Blutbildes überarbeitet. Auch Swissmedic hat das Risiko neu bewertet und kam ebenfalls zu dem Schluss, dass die Empfehlungen zur Blutbildkontrolle angepasst werden sollen.

Neue Erkenntnisse aus der wissenschaftlichen Literatur deuten darauf hin, dass eine Clozapin-induzierte Neutropenie/Agranulozytose zwar zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten kann, aber überwiegend im ersten Jahr beobachtet wird, mit der höchsten Inzidenz in den ersten 18 Behandlungswochen. Nach diesem Zeitpunkt nimmt die Inzidenz ab und wird nach zwei Behandlungsjahren bei Patienten ohne vorherige Neutropenie-Episode stetig geringer. Im Rahmen einer umfangreichen Metaanalyse (Myles et al. 2018)¹, die Daten aus 108 Studien mit mehr als 450'000 mit Clozapin behandelten Patienten umfasste, wurde berichtet, dass die höchste Inzidenz schwerer Neutropenien während des ersten Behandlungsmonats verzeichnet wurde, wobei 89 % der gesamten Ereignisse innerhalb von 24 Monaten und nur ein geringer Anstieg bis Monat 36 und darüber hinaus dokumentiert wurden. Die Inzidenz der Clozapin-assoziierten Neutropenie betrug 3,8 % (95 % KI: 2,7–5,2 %), die der schweren Neutropenie 0,9 % (95 % KI: 0,7–1,1 %). In ähnlicher Weise wurden in einer grossen retrospektiven, in Australien/Neuseeland durchgeführten Kohortenstudie (Northwood et al. 2024)² die Daten von 26'630 mit Clozapin behandelten Patienten über einen Zeitraum von 32 Jahren (1990–2022) analysiert. In besagter Studie wurde festgestellt, dass die kumulative Inzidenz von schweren Neutropenien, die zum Absetzen der Behandlung führten, bei Patienten, die zuvor nicht mit Clozapin behandelt worden waren (n = 15'973), nach 18 Wochen 0,9 % und nach 2 Jahren 1,4 % betrug. Die wöchentliche Inzidenzrate für schwerwiegende Neutropenien, die zum Absetzen der Behandlung führten, erreichte nach 9 Wochen ihren Höhepunkt (0,128 %) und fiel bis zum Ablauf von 2 Jahren auf einen gleitenden Wochendurchschnitt von 0,001 %.

Diese Ergebnisse werden auch durch registergestützte Analysen aus dem Vereinigten Königreich und Irland (Atkin et al. 1996)³ bestätigt, bei denen mehr als 6'300 Patienten eines nationalen Clozapin-Monitoringprogramms untersucht wurden. Sie zeigen, dass die Häufigkeit einer Agranulozytose in den ersten 6–18 Behandlungswochen am höchsten ist; dies bestätigen auch Daten aus Chile (Mena et al. 2019)⁴. In dieser Studie, die auf Daten eines nationalen Pharmakovigilanz-Registers mit über 5'000 Personen in Chile basiert, die mit der Einnahme von Clozapin begannen, wurde gezeigt, dass 87,9 % der Fälle von schwerer Neutropenie in den ersten 18 Wochen auftraten.

Massnahmen und Anweisungen an Fachpersonen

Gestützt auf die verfügbaren Daten wird nun empfohlen, das Blutbild mit der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) zu kontrollieren anstatt wie bislang üblich durch Bestimmung der Leukozyten, da die ANC relevanter für die Bewertung des Risikos einer Neutropenie/Agranulozytose ist.

Es gelten neue ANC-Grenzwerte: Die Anwendung von Clozapin sollte in der Allgemeinbevölkerung auf Patienten mit einer Ausgangs-ANC $\geq 1'500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$) beschränkt werden, und bei Patienten mit benigner ethnischer Neutropenie (BEN) auf Patienten mit einer ANC $> 1'000$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$). Die Senkung der ANC-Grenzwerte für BEN-Patienten beeinträchtigt nicht die Sicherheit der Patienten und trägt dazu bei, einen unnötigen Behandlungsabbruch zu vermeiden.

Die Kontrollintervalle wurden dem aktuellen wissenschaftlichen Stand entsprechend angepasst.

1 Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Kisely S, Galletly C, Bird R, Siskind D. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2018 Aug;138(2):101-109. doi: 10.1111/acps.12898. Epub 2018 May 21. PMID: 29786829.

2 Northwood K, Myles N, Clark SR, Every-Palmer S, Myles H, Kisely S, Warren N, Siskind D. Evaluating the epidemiology of clozapine-associated neutropenia among people on clozapine across Australia and Aotearoa New Zealand: a retrospective cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2024

3 Atkin K, Kendall F, Gould D, Freeman H, Liberman J, O'Sullivan D. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *Br J Psychiatry*. 1996 Oct;169(4):483-8. doi: 10.1192/bjp.169.4.483. PMID:8894200.

4 Mena CI, Nachar RA, Crossley NA, González-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.

Überarbeitete ANC -Grenzwerte:

- Die Einleitung einer Clozapin-Therapie wird nur bei Patienten mit $ANC \geq 1'500/mm^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/l$) und bei Patienten mit bestätigter benigner ethnischer Neutropenie (BEN) mit $ANC \geq 1'000/mm^3$ ($\geq 1,0 \times 10^9/l$) empfohlen.
- Die ANC-Grenzwerte für die Einleitung und Fortsetzung der Behandlung wurden entsprechend den Standarddefinitionen für eine leichte ($ANC 1'000-1'500/mm^3$), mittelschwere ($ANC 500-999/mm^3$) und schwere Neutropenie ($ANC < 500/mm^3$) geändert.

Überarbeitete Kontrollintervalle:

Tabelle 1: Der ANC-Wert des Patienten ist wie folgt zu kontrollieren:

ANC-Kontrollen in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer*	
Behandlungsdauer	Kontrollintervall
0–18 Wochen	Wöchentlich
> 18 Wochen – 52 Wochen	Monatlich
> 52 Wochen – 24 Monate	Alle 12 Wochen
> 24 Monate	jährlich

*Die Empfehlungen gelten nur, wenn im jeweiligen Intervall keine Neutropenie aufgetreten ist.

- Die Patienten sind bei jeder Konsultation anzuweisen, sich bei Anzeichen oder Symptomen einer Infektion sofort an ihren Arzt zu wenden. Beim Auftreten solcher Symptome muss unverzüglich der ANC-Wert bestimmt werden

In Abhängigkeit von den ANC-Werten zu ergreifende Massnahmen:

- Bei einer $ANC < 1'000/mm^3$ ($< 1,0 \times 10^9/l$) muss die Behandlung sofort abgebrochen werden und darf nicht erneut begonnen werden. Für Patienten mit bestätigter BEN liegt der entsprechende ANC-Grenzwert bei: $< 500/mm^3$ ($< 0,5 \times 10^9/l$). Das Blutbild muss bis zur Normalisierung täglich kontrolliert werden.
- Bei Patienten, bei denen unter der Behandlung eine leichte Neutropenie auftritt ($1'000-1'500/mm^3$ [$1,0-1,5 \times 10^9/l$] bzw. $500-1'000/mm^3$ [$0,5-1,0 \times 10^9/l$] bei Patienten mit BEN), muss der ANC-Wert bis zur Stabilisierung zweimal wöchentlich und anschliessend während der gesamten Behandlung monatlich kontrolliert werden.

Tabelle 2: In Abhängigkeit von den ANC-Werten zu ergreifende Massnahmen:

Anzahl der neutrophilen Granulozyten ANC/mm³ (/l)		Erforderliche Massnahmen
Allgemein- bevölkerung	Patienten mit benigner ethnisch bedingter Neutropenie	
$\geq 1'500$ ($\geq 1,5 \times 10^9$)	$\geq 1'000$ ($\geq 1,0 \times 10^9$)	Fortsetzung der Behandlung mit Clozapin
$1'000-1'500$ ($1,0-1,5 \times 10^9$)	$500-999$ ($0,5-0,9 \times 10^9$)	Fortsetzung der Behandlung mit Clozapin mit Blutbildkontrolle zweimal pro Woche bis zur Stabilisierung oder bis zum Anstieg der Zahl der neutrophilen Granulozyten, anschliessend monatliche Kontrolle für die gesamte Dauer der Behandlung.
$< 1'000$ ($< 1,0 \times 10^9$)	< 500 ($< 0,5 \times 10^9$)	Sofortiger Abbruch der Clozapin-Behandlung, tägliche Blutbildkontrolle bis zur Normalisierung des Blutbildes, Überwachung auf Infektionen. Keine Reexposition des Patienten.

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

- Stabile Patienten (≥ 2 Behandlungsjahre) ohne Neutropenie können unabhängig von der Dauer der Unterbrechung ihr bisheriges Schema wieder aufnehmen.
- Patienten mit früherer (leichter) Neutropenie oder kürzerer Behandlungsdauer (> 18 Wochen bis 2 Jahre) müssen nach Unterbrechungen von ≥ 3 Tagen, aber weniger als 4 Wochen engmaschiger überwacht werden.
- Bei Patienten, bei denen die Behandlung für ≥ 4 Wochen unterbrochen wurde, ist eine wöchentliche Kontrolle und erneute Titration erforderlich, unabhängig von der vorherigen Behandlungsdauer und ob zuvor eine leichte Neutropenie vorgelegen hat.
- Bei Patienten, die ≤ 18 Wochen mit Clozapin behandelt wurden, muss nach einer Unterbrechung der Behandlung das Blutbild erneut 18 Wochen lang wöchentlich und danach monatlich kontrolliert werden.

Die Produktinformationen für alle Clozapin-haltigen Arzneimittel werden überarbeitet, um die neuen Erkenntnisse der ANC-Grenzwerte und die angepasste Kontrollhäufigkeit entsprechend dem Risiko einer Clozapin-bedingten Agranulozytose abzubilden.

Die aktualisierten Arzneimittelinformationen werden unter www.swissmedinfo-pro.ch publiziert.

Meldung unerwünschter Wirkungen

Für Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal Electronic Vigilance System (EIViS) zu verwenden. Alle erforderlichen Informationen hierzu sind unter www.swissmedic.ch zu finden.

Kontaktangaben der Zulassungsinhaberinnen

Wenn Sie weitere Fragen haben oder zusätzliche Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte an die unten genannten Zulassungsinhaberinnen.

Betroffene Zulassungsinhaberinnen

Arzneimittel	Zulassungsinhaberin	Kontakt
• ZL-Nr. 37491, Leponex 25mg, Tabletten • ZL-Nr. 37491 Leponex 100mg, Tabletten • ZL-Nr. 68560 Clozapin Viatris 25mg, Tabletten • ZL-Nr. 68560 Clozapin Viatris 100mg, Tabletten	Viatris Pharma GmbH Turmstrasse 24 CH-6312 Steinhausen	Tel: +41 768 55 55 Medizinische Information: medinfo.ch@viatris.com Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen: pv.switzerland@viatris.com
• ZL-Nr. 66937 Clozapin Mepha 25mg, Tabletten • ZL-Nr. 66937 Clozapin Mepha 100mg, Tabletten • ZL-Nr. 66937 Clozapin Mepha 200mg, Tabletten	Teva Pharma SA Kirschgartenstrasse 14 CH-4051 Basel	Medizinische Information: medizinschweiz@mepha.ch Tel.: 0800 00 55 88 Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen: pharmacovigilance@tevapharma.ch
• ZL-Nr. 55696 Clopin eco 25, Tabletten • ZL-Nr. 55696 Clopin eco 100, Tabletten	Sandoz Pharmaceuticals AG Suurstoffi 14 6343 Rotkreuz	Tel: +41 61 547 03 00 Medizinische Information: Medwiss.switzerland@sandoz.com Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen: adverse.event.switzerland@sandoz.com