

Toxicologie behandelinformatie

Clozapine

Algemeen

Clozapine is een atypisch antipsychoticum dat met name sterk anti-noradrenerge, parasymphathicolytische en antihistaminerge eigenschappen heeft. Tevens heeft het een zwakke antidopaminerge werking. Clozapine is geïndiceerd bij schizofrene psychosen die niet of onvoldoende reageren op ten minste twee andere antipsychotica (waaronder een atypisch antipsychoticum) en schizofrenie na optreden van ernstige of niet behandelbare extrapiramidale bijwerkingen door andere antipsychotica, waaronder een atypisch antipsychoticum. Verder bij psychose bij de ziekte van Parkinson ten gevolge van dopaminerge medicatie waarbij standaardtherapie (dosis verlaging) heeft gefaald. Normale dosis bij schizofrene psychosen 200 tot 450 mg clozapine p.o. per dag. Bij psychose bij de ziekte van Parkinson 6,25 – 25 mg/dag^{1,2}.

Preparaten

Leponex® 25mg, 100mg tablet. Clozapine tabletten (generiek) 25mg, 100mg en 200mg tablet.

Synoniemen

Leponex®

Toxische dosis

Toxische effecten kunnen verwacht worden vanaf een dosis van 7 mg/kg (bij gebruikers van clozapine; bij niet-gebruikers worden toxische effecten waargenomen vanaf 3 mg/kg) en vanaf een serum- of plasmaconcentratie van 1000 µg/l³⁻⁵. Levensbedreigende serum- of plasmaconcentraties zijn beschreven vanaf 1200 µg/l⁶.

Kinetiek¹

Absorptie

Clozapine wordt vrijwel volledig geabsorbeerd. Voedsel heeft geen invloed op de absorptie. Het ondergaat een gematigd 'first pass'-effect, waardoor de absolute biologische beschikbaarheid 50-60% bedraagt.

T_{max}

wordt bereikt na 1 – 4 uur bij therapeutische dosis.

C_{max}

Bij vrouwen is de plasmaconcentratie bij een vergelijkbare dagdosering hoger dan bij mannen.



Toxicologie behandelinformatie

De therapeutische plasmaconcentratie bedraagt 350-800 µg/l. Bij te hoge concentraties (rond 1000 µg/l) neemt het risico op insulden toe.

Vd

Het verdelingsvolume bedraagt 1.6 l/kg lichaamsgewicht

Eiwitbinding

Clozapine bindt voor ca. 97% aan plasma eiwitten.

Metabolisme¹

Het wordt volledig gemetaboliseerd tot verschillende metabolieten. De belangrijkste metabole route is de omzetting door CYP1A2 tot norclozapine. Dit is ook farmacologisch actief, maar heeft een zwakkere en korter durende werking dan clozapine zelf. Er vindt ook omzetting plaats in clozapine-N-oxide en hydroxymetabolieten, maar deze zijn farmacologisch inactief. Verschillen in CYP1A2-activiteit leiden tot interindividuele variatie in de effectieve dosering. Bij rokers en bij mannen verloopt het metabolisme sneller^{1,4,5}.

Eliminatie

Ong. 50% wordt in de vorm van metabolieten met de urine uitgescheiden, ong. 30% met de feces.

Halfwaardetijd

De eliminatie uit het plasma verloopt bifasisch met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van 6-8 uur, die na herhaalde toediening kan oplopen tot ong. 14 uur.

Klinisch beeld^{1-5,8}

Bij acute overdosering met clozapine kan versterking van effect en bijwerkingen verwacht worden.

Milde tot matige intoxicatie:

Anticholinerg: pupilverwijding, flushing, koorts, droge mond, verminderde darmperistaltiek.

Cardiovasculair: milde hypotensie, tachycardie, AV-blokkade, extrasystole

Centraal zenuwstelsel: verwardheid, somnolentie, agitatie, nystagmus, ataxie, hallucinaties, respiratoire insufficiëntie.

Overig: misselijkheid en braken, pinpoint pupillen

Ernstige intoxicatie:

Delier, insulden, bewusteloosheid en coma, aspiratiepneumonie, hyperthermie, ernstige hypotensie, myoclonieën, spierstijfheid.

Verder gemeld: ventriculaire aritmieën, rhabdomyolyse en nierfalen (zelden). Myocarditis en cardiomyopathie. Verlenging QTc-interval (met risico op torsades de pointes), vermoedelijk door Na⁺/K⁺-blokkade.

Bij chronische intoxicatie kunnen ook de volgende symptomen voorkomen:



Toxicologie behandelinformatie

- stijging van leverenzymwaarden, urine-incontinentie, urineretentie.
- maligne neuroleptisch syndroom (MNS)
- bloedbeeldafwijkingen (zie onder)

Bloedbeeldafwijkingen zoals leukopenie, neutropenie, eosinofilie en leukocytose, agranulocytose kunnen bij iedere (therapeutische) dosering optreden.

Differentiaaldiagnose

-

Serum-/plasma-/spiegelbepaling³⁻⁵

Bloedspiegelbepaling kan worden uitgevoerd ter bevestiging van de diagnose. Er bestaat een lineaire correlatie tussen dosering en serumconcentratie. Er zijn weinig studies die de ernst van het klinisch beeld correleren aan bloedspiegels. Bij serumconcentraties >1000 µg/l neemt de kans op insulden toe.

Therapeutisch: 350 – 800 µg/l

Toxisch: >1000 µg/l

Levensbedreigend: >1200 µg/l

Benodigheden

Materiaal 2,0 ml serum, in stolbuis.

Methode HPLC

Bepalingsduur ca 2 uur

Overige diagnostiek

Elektrolyten, zuur-base balans (metabolische acidose), nierfunctie (bij MNS)

Therapie^{1-5, 8}

1. Observatie van de vitale functies, inclusief ECG maken. Overweeg continue ECG-monitoring in geval van ernstige intoxicatie. Zonodig ondersteuning van vitale functies (bijv. respiratoire insufficiëntie, hypotensie, coma). Controle van de vocht- en elektrolytenbalans.
2. *Absorptie vermindering*
Laten braken of maagspoelen: na potentieel levensbedreigende dosis kan *direct* na ingestie getracht worden de patiënt te laten braken. Maagspoelen kan zinvol zijn tot 1 uur na inname (indien geen insulden en voorafgegaan door intubatie), zeker bij patiënten die zich aanmelden met een potentieel levensbedreigende ingestie. Actieve kool + laxans: kan tot 2 uur na inname (en potentieel letale hoeveelheden langer) herhaaldelijk (zeker bij verminderde darmperistaltiek) worden gegeven volgens tabel 1. Wees bedacht op de herhaalde toediening van laxans vanwege risico op verstoring van de elektrolytenbalans, vnl. hypokaliëmie. Hypokaliëmie kan



Toxicologie behandelinformatie

ritmestoornissen faciliteren of verergeren. Laxans (natriumsulfaat) is slechts geïndiceerd in combinatie met actieve kool.

Tabel 1

Geneesmiddel	Leeftijd	Dosering	Bijzonderheden
Actieve kool	< 4 jaar	12.5 gram(1/4 flacon)	In Natriumsulfaat oplossing.
(Carbomix®)	>4 en < 12 jaar	25 gram(1/2 flacon)	
(Carbomix®)	> 12 jaar	50 gram(1 flacon)	
Natriumsulfaat	> 12 jaar	30 gram	Cave hypokaliëmie bij herhaalde toediening.
Natriumsulfaat	< 12 jaar	1 gram per levensjaar	Cave hypokaliëmie bij herhaalde toediening.

3. *Eliminatie versnelling*

Op grond van casuïstiek en kinetische eigenschappen (relatief grote Vd en hoge mate van eiwitbinding 97%) lijkt eliminatieversnelling m.b.v. hemodialyse, hemoperfusie en geforceerde diurese niet effectief.

4. *Symptoombestrijding*

Er is geen specifieke antidotum beschikbaar. Verdere behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Insulten kunnen met diazepam bestreden worden (zie tabel 2). Hypotensie dient te worden behandeld met adequate maatregelen zoals het toedienen van intraveneuze oplossingen en/of norepinefrine. Epinefrine (en andere sympathicomimetica) is gecontraïndiceerd; de bèta-agonistische activiteit (en stimulering van de bèta-receptoren) kan de hypotensie verergeren vanwege de blokkade van de alfa-receptoren door clozapine.

Bij maligne neuroleptisch syndroom moet clozapine en eventueel andere antipsychotica worden gestaakt en sepsis uitgesloten. Ondersteuning m.b.v. beademing, rehydratie, temperatuurscorrectie en eventueel intubatie. Bij maligne hyperthermie kan dantroleen gebruikt worden; 1 mg/kg lich.gewicht i.v., zo nodig deze dosis iedere 1-3 minuten herhalen tot de crisis onder controle is. In ernstige gevallen tot maximaal 10 mg/kg per dag. Indien nodig dopamine agonist: bromocriptine 2.5-5 mg twee tot zes maal per dag.

Bij optreden van ernstige geleidingsstoornissen en aritmieën wordt Natriumbicarbonaat infuus aanbevolen. Streefwaarde pH is 7,5-7,55.

Tabel 2

Geneesmiddel	Leeftijd	Dosering	Bijzonderheden
--------------	----------	----------	----------------



Toxicologie behandelinformatie

Diazepam	> 16 5 - 16 < 5	0,15 – 0,25 mg/kg i.v. (max 20 mg/dag) 0,15 - 0,25 mg/kg i.v. (max 10 mg/dag) 0,15 - 0,25 mg/kg i.v. (max 5 mg/dag)	Maximaal 5 mg/min evt. om de 4 uur
Dantroleen	n.v.t.	1mg/kg i.v.	Zo nodig tot maximaal 10mg/kg i.v. per dag. 20 mg in 60 ml water voor injecties. Beperkt houdbaar.
Bromocriptine	>15 jaar	2.5 – 5 mg p.o. 2-6 maal per dag	

Auteurs

R. Tahmassian, ziekenhuisapotheker in opleiding, RdGG Delft
D.J. Touw, ziekenhuisapotheker AHZ

Literatuur

1. KNMP Kennisbank, laatst geraadpleegd op 20 oktober 2010.
2. Farmacotherapeutisch Kompas, College Voor Zorgverzekeringen. 2010;88-89.
3. Micromedex®, Clozapine Poisindex Managements, laatst geraadpleegd op 21 oktober 2010.
4. Meulenbelt J, De Vries I, Joore JCA. Behandeling van acute vergiftigingen, praktische richtlijnen. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1996: 96-101.
5. Dart RC. Medical Toxicology. 3rd edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 2004:861-870
6. Meeker JE et al. Clozapine tissue concentrations following an apparent suicidal overdose of Clozaril®. J Anal Toxicol 1992;16:54-56.
7. Weide R, Koppler H, Heymanns J, et al. Successful treatment of clozapine induced agranulocytosis with granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF). Br J Haematol 1992;80:557-559.
8. SmPC Leponex®. Novartis: 27 april 2010.

Revisie



Toxicologie behandelinformatie

Geen.

Bijlagen

Geen