

## Clozapine

### Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten .....	1
Synoniemen.....	1
Toxische dosis .....	2
Kinetiek .....	2
Klinisch beeld.....	3
Differentiaal diagnose .....	3
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	3
Overige diagnostiek .....	4
Therapie.....	4
Auteurs .....	5
Literatuur.....	6
Bijlagen .....	6
Revisie .....	6

### Algemeen

Clozapine is een atypisch antipsychoticum dat met name sterk anti-noradrenerge, parasymphatholytische 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<sup>1,2</sup>

### Preparaten

Leponex® 25mg,100mg tablet.  
Zaponex 12,5mg, 25mg, 50mg, 100mg, 20mg smelttablet  
Clozapine tabletten (generiek) 25mg, 100mg en 200mg tablet.

### Synoniemen

Leponex®  
Zaponex

## Toxische dosis

De toxische dosis is voor therapeutisch ingesteld gebruikers anders dan voor niet-gebruikers. Voor gebruikers kunnen toxische effecten verwacht worden vanaf een dosis van 9 mg/kg. Bij niet-gebruikers worden toxische effecten waargenomen vanaf 3 mg/kg, en vanaf een serum- of plasmaconcentratie van 1000 µg/l<sup>3-5</sup>. Levensbedreigende serum- of plasmaconcentraties zijn beschreven vanaf 1200 µg/l<sup>6</sup>.

## Kinetiek

### 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. De biologische beschikbaarheid vertoont grote interindividuele variatie, De anticholinerge eigenschappen van clozapine kunnen bij overdosering leiden tot vertraagde absorptie.

### Tmax

wordt bereikt na 1 – 4 uur bij therapeutische dosis; bij een intoxicatie / overdosering kan dit langer duren, tot 6 uur na inname.

### Cmax

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

De therapeutische plasmaconcentratie voor een 12-uursspiegel bedraagt 350-700 µg/l. Bij te hoge concentraties (> 1000 µg/l) neemt het risico op insulten toe.

### Vd

Het verdelingsvolume bedraagt 1.6 l/kg lichaamsgewicht

### Eiwitbinding

Clozapine bindt voor ca. 97% aan plasma eiwitten.

### Metabolisme

Het wordt volledig gemetaboliseerd tot verschillende metabolieten. De belangrijkste metabole route is de omzetting door CYP1A2 tot norclozapine (=desmethylclozapine). 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<sup>1,4,5</sup>.

Door acuut stoppen met roken kan CYP1A2 inductie wegvallen, waardoor toxische spiegels clozapine kunnen ontstaan onder eerder goed ingestelde therapie.

Daarnaast kan koorts, ten gevolge van infectie, zorgen voor remming a CYP1A2 met als gevolg een stijging van de clozapinespiegel met factor 3 tot 10.

### Eliminatie

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

# TOXICOLOGIE.ORG

---

## 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

Er wordt onderscheid gemaakt tussen ingestelde gebruikers en niet-gebruikers (en kinderen).

Bij acute overdosering met clozapine kan versterking van effect en bijwerkingen verwacht worden. Clozapine bindt onder andere aan de 5HT<sub>2A</sub>-,  $\alpha$ <sub>1</sub>-, H<sub>1</sub>- en M<sub>1</sub>-receptoren en is in mindere mate een GABA-receptorantagonist. Daarnaast remt clozapine de heropname van noradrenaline en serotonine. De antidopaminerge werking (D<sub>2</sub>-receptor) is zwak vergeleken met andere antipsychotica. Bij overdosering kan receptorspecificiteit afnemen.

### 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, insulpen, bewusteloosheid en coma, aspiratiepneumonie, hyperthermie of hypothermie, ernstige hypotensie, myoclonieën, spierstijfheid. Verder gemeld: ventriculaire aritmieën, rhabdomyolyse en nierfalen (zelden). Myocarditis en cardiomyopathie. Geleidingsstoornissen inclusief verlenging QTc-interval (met risico op torsades de pointes), vermoedelijk door Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-blokkade. Wees bedacht op het maligne neuroleptica syndroom (MNS).

### Bij chronische intoxicatie kunnen ook de volgende symptomen voorkomen:

- 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.

## Differentiaal diagnose

-

## Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

# TOXICOLOGIE.ORG

---

Bloedspiegelbepaling kan worden uitgevoerd ter bevestiging van de diagnose. Er bestaat een lineaire correlatie tussen dosering en serumconcentratie. Er lijkt geen duidelijke correlatie tussen plasmaconcentraties en klinische symptomen.

Bij serumconcentraties >1000 µg/l neemt de kans op insulden toe, er zijn echter patiënten die routinematig (onder controle) met streefspiegels tussen 1000 en 1500 µg/l worden behandeld.

Therapeutisch: 350 – 700 µg/l

Toxisch: >1000 µg/l

Levensbedreigend: >1200 µg/l

Clozapine kan kwantitatief worden bepaald. Het materiaal en de bepalingsmethode kunnen verschillen per centrum.

Materiaal: 2-5 ml plasma (EDTA of lithium-heparine zonder gel) of serum (stolbuis zonder gel)

Methode: LC-MS/MS, HPLC Bepalingsduur: 1-2 uur

## Overige diagnostiek

ECG, elektrolyten, bloedbeeld, zuur-base balans (metabole acidose), nierfunctie (bij MNS).

## Therapie

1.

Observatie van de vitale functies, inclusief ECG maken. Overweeg herhaalde ECG monitoring in geval van ernstige intoxicatie. Zo nodig ondersteuning van vitale functies (bijv. respiratoire insufficiëntie, hypotensie, coma). Controle van de vocht- en elektrolytenbalans. Asymptomatische patiënten dienen minimaal 6 uur geobserveerd te worden.

2. *Absorptie vermindering*

Actieve kool + laxans: indien situatie dit toelaat is dit zinvol, vooral bij potentieel levensbedreigende intoxicatie. Herhaalde toediening is zinvol gezien anticholinerge werking (vertraagde darmperistaltiek) en mogelijk enterohepatische kringloop. Zie tabel 1 voor doseringen.

Wees bedacht op de herhaalde toediening van laxans vanwege risico op verstoring van de elektrolytenbalans, vnl. hypokaliëmie. Hypokaliëmie kan ritmestoornissen faciliteren of verergeren. Laxans (natriumsulfaat) is slechts geïndiceerd in combinatie met actieve kool.

**Tabel 1**

Geneesmiddel	Leeftijd	Dosering	Bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	1 maand tot 18 jaar	1g/kg/dosis (max 50g)	
	Volwassenen	50g	
Natriumsulfaat	1 maand tot 18 jaar	0,5g/kg (max 30g)	Cave: hypokaliëmie bij herhaalde toediening
	Volwassenen	30g	Cave: hypokaliëmie bij herhaalde toediening

### 3. Eliminatie versnelling

Op grond van casuïstiek en kinetische eigenschappen (relatief groot Vd en hoge mate van eiwitbinding 97%) lijkt eliminatieversnelling m.b.v. hemodialyse, hemoperfusie en geforceerde diurese niet effectief. Indien er sprake is van een levensbedreigende intoxicatie die niet reageert op alle aanbevolen en ondersteunende therapieën, is toediening van intraveneuze lipidenemulsie te overwegen.

### 4. Symptoombestrijding

Er is geen specifieke antidotum beschikbaar. 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 noradrenaline. Adrenaline (en andere indirecte agonisten) 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 optreden van ernstige geleidingsstoornissen en aritmieën wordt intraveneus natriumbicarbonaat aanbevolen. Streefwaarde pH is 7,5-7,55.

Bij het maligne neuroleptica syndroom moet clozapine en eventueel andere antipsychotica worden gestaakt en sepsis uitgesloten. Ondersteuning m.b.v. beademing, rehydratie, temperatuurscorrectie en eventueel intubatie. Benzodiazepines zijn de eerste keus behandeling voor verlagen spierrigiditeit en temperatuur (zie tabel 2).

In ernstige gevallen kan bromocriptine of dantroleen gebruikt worden, de effectiviteit hiervan staat ter discussie, Zie tabel 2 voor de betreffende doseringen.

Geneesmiddel	Leeftijd	Dosering	Bijzonderheden
Midazolam	Kinderen en volwassenen	0,02-0,1 mg/kg, daarna continue toediening indien nodig	
Dantroleen	Kinderen en volwassenen	Eenmalig 2,5mg/kg iv bolus. Daarna 1 mg/kg dosis indien nodig herhalen. Maximaal 10mg/kg/dag	Er zijn geen gegevens bij kinderen <2 jaar
Bromocriptine		2,5-5mg 2-5x per dag oraal (of via sonde). Max 20mg 4x per dag indien geen klinische verbetering op de eerste 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 15 oktober 2021.
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.
9. TDM-monografie.org Clozapine, laatst geraadpleegd op 15 oktober 2021
10. Hopkins PM, Girard T, Dalay S, et al: Malignant hyperthermia 2020: guideline from the Association of Anaesthetists. Anaesthesia 2021; 76(5):655-664.

## Bijlagen

Tekst invoegen

## Revisie

Juni 2022 (N. de Rouw, ziekenhuisapotheker i.o. Jeroen Bosch Ziekenhuis)