

Samenvatting van de productkenmerken

1. Naam van het geneesmiddel

Clozapinedrank 6,25 mg/ml, oplossing voor oraal gebruik.

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Bevat per flacon van 100 ml: clozapine 625 mg. De oplossing heeft een concentratie van 6,25 mg/ml.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. Farmaceutische vorm

Oplossing voor oraal gebruik

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Clozapine is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen bij:

- Therapieresistente schizofrenie of psychiatrische stoornissen
- Psychotische aandoeningen bij de ziekte van Parkinson
- Delirium bij de ziekte van Parkinson (off-label)

Clozapine is geïndiceerd (offlabel) voor gebruik bij kinderen van 12 jaar tot 18 jaar:

- Therapieresistente psychose

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Schizofrenie en andere therapieresistente psychiatrische stoornissen

Oraal: volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar de eerste dag 12,5-25 mg gevolgd door 25-50 mg op de tweede dag, vervolgens dagdosering verhogen met stappen van 25-50 mg tot max. 300 mg per dag binnen 2-3 weken, daarna zo nodig dagdosis verder verhogen met stappen van 50-100 mg 1-2 x per week tot de effectieve dosering van veelal 200-450 mg per dag, incidenteel tot max. 900 mg per dag; daarna verlagen tot onderhoudsdosering, bij adolescenten vanaf 12 jaar veelal 150-300 mg per dag.

Bij ouderen 12,5 mg op de eerste dag, dosering verhogen met max. 25 mg per dag;

Ook wordt wel gedoseerd op geleide van de plasmaconcentratie: de effectieve therapeutische plasmaconcentratie bedraagt meestal ongeveer 400 µg/l en is afhankelijk van dosis, leeftijd, geslacht, gewicht en rookstatus.

Richtdosering voor een volwassen man van 80 kg (niet-roker) bij een streefwaarde van de plasmaconcentratie van ong. 400 µg/l is 325 mg per dag, voor een roker 525 mg per dag, voor een volwassen vrouw van 70 kg (niet-rookster) 265 mg per dag en voor een rookster 435 mg per dag; bij non-respons (geen of onvoldoende effect na 8 weken op ten minste 400 µg/l) kunnen ook hogere plasmaconcentraties (400-700 µg/l) als streefwaarde worden geprobeerd; bij te hoge plasmaconcentraties (boven de 750 µg/l en vooral boven de 1000 µg/l) neemt het risico op ernstige dosisafhankelijke bijwerkingen toe.

Psychose bij de ziekte van Parkinson:

Oraal: volwassenen aanvankelijk 6,25 mg 1x per dag 's avonds. Vervolgens dosering max. 2x per week verhogen met stappen van 6,25-12,5mg tot max. 50 mg per dag, effectieve dosering veelal 25-50 mg per dag; indien 50 mg per dag na ten minste 1 week onvoldoende effect heeft, dosering in uitzonderlijke gevallen verder verhogen met 12,5 mg per week tot max. 100 mg per dag; bij orthostatische hypotensie, excessieve sedatie of verwarring dosisverhoging beperken of uitstellen; tijdens de eerste weken van de behandeling de bloeddruk controleren.

Delirium bij de ziekte van Parkinson:

Oraal: volwassenen 12,5 mg 2x per dag.

De veiligheid en werkzaamheid van clozapine bij kinderen tot 12 jaar zijn niet vastgesteld.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de clozapine of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Hyperlipidemie
- Lang QT-interval syndroom
- Gestoorde beenmergfunctie
- Aantal leukocyten kleiner dan $3.5 \times 10^9/l$ voorafgaand aan de behandeling (behalve bij benigne etnische neutropenie; dan is wel voorzichtigheid geboden)
- Aantal neutrofielen kleiner dan $2 \times 10^9/l$ voorafgaand aan de behandeling (behalve bij benigne etnische neutropenie; dan is wel voorzichtigheid geboden)
- Agranulocytose in de voorgeschiedenis (behalve als gevolg van chemotherapie)
- Ernstige nier- of hartaandoeningen (bijv. myocarditis)
- Actieve leverziekte, progressieve leverziekte, leverfalen
- Paralytische ileus
- Alcohol-, of geneesmiddel geïnduceerde psychosen
- Comateuze toestand
- Circulatoire collaps en depressie van het centraal zenuwstelsel.
- Ongecontroleerde epilepsie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Clozapine kan agranulocytose veroorzaken. De incidentie van agranulocytose en het sterftcijfer bij diegenen die agranulocytose ontwikkelen zijn aanzienlijk afgenomen sinds het instellen van de bepaling van leukocytenaantal en ANC (Absolute Neutrophil Count). De volgende voorzorgsmaatregelen zijn daarom verplicht en moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met officiële aanbevelingen.

Vanwege de risico's van Clozapine is het gebruik ervan beperkt tot patiënten bij wie behandeling is geïndiceerd zoals uiteengezet in rubriek 4.1 en:

- die in het begin normale leukocytenwaarden hebben (leukocytenaantal $\geq 3500/mm^3$ ($3,5 \times 10^9/l$) en ANC $\geq 2000/mm^3$ ($2,0 \times 10^9/l$)), en
- bij wie regelmatig bepaling van het leukocytenaantal en ANC kan worden uitgevoerd, wekelijks in de eerste 18 weken en vervolgens ten minste eens in de 4 weken.

Controle moet worden voortgezet gedurende de behandeling en tot 4 weken na het volledig stopzetten van de behandeling met clozapine.

Voordat behandeling met clozapine wordt gestart, moeten patiënten eerst een bloedonderzoek (zie “agranulocytose”) en een lichamelijk onderzoek ondergaan en moet de voorgeschiedenis worden bepaald. Patiënten met een voorgeschiedenis van hartziekte of abnormale bevindingen m.b.t. het hart bij lichamelijk onderzoek, moeten worden doorverwezen naar een specialist voor andere onderzoeken die een ECG kunnen omvatten, en de patiënt mag enkel behandeld worden indien de verwachte voordelen duidelijk opwegen tegenover de risico's (zie rubriek 4.3). De behandelend arts moet het uitvoeren van een ECG vóór de behandeling in overweging nemen.

Voorschrijvende artsen moeten zich strikt houden aan de noodzakelijke veiligheidsmaatregelen:

Voordat de behandeling wordt gestart, moeten artsen zich, naar hun beste weten, ervan verzekeren dat de patiënt niet eerder hematologische bijwerkingen heeft gehad door clozapine, waardoor het stopzetten ervan noodzakelijk was. Recepten mogen niet worden afgegeven voor periodes die langer zijn dan de tijd tussen twee bloedbeeldbepalingen. Op elk moment van de clozapine behandeling is onmiddellijk stopzetten van clozapine vereist als het leukocytenaantal lager is dan $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) of als het ANC lager is dan $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$). Patiënten bij wie de behandeling met clozapine is stopgezet vanwege een deficiënt leukocytenaantal of ANC, mogen niet opnieuw worden blootgesteld aan clozapine.

Bij elk bezoek moet een patiënt die clozapine krijgt eraan worden herinnerd om onmiddellijk contact op te nemen met de behandelend arts als er zich een infectie ontwikkelt. Bijzondere nadruk moet worden gelegd op griepachtige klachten zoals koorts of een zere keel en andere tekenen van infectie, die kunnen duiden op neutropenie. Patiënten en hun verzorgers moeten worden geïnformeerd dat er onmiddellijk een bloedbeeldbepaling moet worden uitgevoerd, in het geval één of meerdere van deze symptomen optreden. Voorschrijvende artsen worden aangeraden om van alle patiënten de resultaten van het bloedonderzoek bij te houden en om stappen te ondernemen die noodzakelijk zijn om te voorkomen dat deze patiënten in de toekomst per ongeluk opnieuw worden blootgesteld.

Patiënten met een geschiedenis van primaire beenmergaandoeningen kunnen alleen worden behandeld als het voordeel opweegt tegen het risico. Zij moeten zorgvuldig worden onderzocht door een hematoloog voordat zij beginnen met clozapine. Speciale aandacht moet worden besteed aan patiënten met een laag leukocytenaantal vanwege benigne etnische neutropenie; behandeling met clozapine kan uitsluitend worden gestart met goedkeuring van een hematoloog.

Controle van leukocytenaantal en ANC

Leukocytenaantal en -differentie moeten 10 dagen voor het starten van de clozapine-behandeling worden bepaald om er zeker van te zijn dat alleen patiënten met een normaal leukocytenaantal en ANC (leukocytenaantal $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) en ANC $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)) clozapine zullen krijgen.

Na de start van de clozapine-behandeling moeten leukocytenaantal en ANC wekelijks worden gecontroleerd in de eerste 18 weken, en daarna ten minste eens per 4 weken. Controle moet voortgezet worden gedurende de behandeling en voor 4 weken na geheel stopzetten van de behandeling met clozapine of totdat hematologisch herstel heeft plaatsgevonden (zie hieronder “Laag leukocytenaantal / ANC”). Bij elk bezoek moet de patiënt eraan herinnerd worden om onmiddellijk contact op te nemen met de behandelend arts als een infectie, koorts, een zere keel, of andere griepachtige verschijnselen zich openbaren. Leukocytenaantal en differentie moeten onmiddellijk worden bepaald als een symptoom of teken van infectie optreedt.

Laag leukocytenaantal/ANC

Als tijdens de clozapine-behandeling het leukocytenaantal daalt tot waarden tussen $3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) en $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) of als het ANC daalt tot waarden tussen $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) en $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), dan moet hematologische controle ten minste tweemaal per week worden uitgevoerd totdat het leukocytenaantal en het ANC van de patiënt zijn gestabiliseerd binnen de range van $3000\text{--}3500/\text{mm}^3$ ($3,0\text{--}3,5 \times 10^9/\text{l}$) resp. $1500\text{--}2000/\text{mm}^3$ ($1,5\text{--}2,0 \times 10^9/\text{l}$), of hoger.

Onmiddellijk stopzetten van de clozapine-behandeling is verplicht als het leukocytenaantal lager is dan $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) of als het ANC lager is dan $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) tijdens de clozapine-behandeling. Leukocytenaantal en differentie moeten dan dagelijks worden bepaald en patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op griepachtige symptomen of andere symptomen die kunnen duiden op een infectie. Het wordt aangeraden om de hematologische waarden te bevestigen met twee bepalingen op twee achtereenvolgende dagen. De behandeling met clozapine moet echter worden stopgezet na de eerste bloedbepaling. Na stopzetten van de clozapine-behandeling is hematologische controle vereist totdat hematologisch herstel is opgetreden.

Tabel 1

Aantal bloedcellen		Vereiste actie
Leukocyten aantal/ mm^3 (l)	ANC/ mm^3 (l)	
≥ 3500 ($\geq 3,5 \times 10^9$)	≥ 2000 ($\geq 2,0 \times 10^9$)	Voortzetten van de Clozapine-behandeling.
3000-3500 ($3,0 \times 10^9\text{--}3,5 \times 10^9$)	1500-2000 ($1,5 \times 10^9\text{--}2,0 \times 10^9$)	Voortzetten van de Clozapine-behandeling, tweemaal per week het bloed testen totdat de aantallen stabiliseren of toenemen.
< 3000 ($< 3,0 \times 10^9$)	< 1500 ($< 1,5 \times 10^9$)	Clozapine-behandeling onmiddellijk stopzetten, het bloed dagelijks testen totdat hematologische abnormaliteit is hersteld, controleren op infectie. De patiënt niet opnieuw blootstellen.

Als de Clozapine-behandeling is stopgezet en er een verdere daling optreedt in het leukocytenaantal tot onder $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) of het ANC tot onder $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) daalt, dan moet de behandeling van deze toestand worden begeleid door een ervaren hematoloog.

Stopzetten van de behandeling vanwege hematologische redenen

Patiënten bij wie de behandeling met clozapine is stopgezet vanwege een deficiënt leukocytenaantal of ANC (zie hierboven) mogen niet opnieuw worden blootgesteld aan clozapine. Voorschrijvers worden aangeraden om alle bloedresultaten van de patiënten bij te houden en om noodzakelijke stappen te ondernemen om te voorkomen dat de patiënt in de toekomst per ongeluk opnieuw wordt blootgesteld.

Stopzetten van de behandeling vanwege andere redenen

Patiënten die clozapine langer dan 18 weken hebben gekregen en bij wie de behandeling is onderbroken voor meer dan 3 dagen maar minder dan 4 weken, moeten het leukocytenaantal en ANC wekelijks laten controleren voor nog eens 6 weken. Als er geen hematologische afwijkingen optreden, kan de controle met tussenpozen van niet meer dan 4 weken worden hervat. Als de clozapinebehandeling 4 weken of langer onderbroken is geweest, is wekelijkse controle vereist gedurende de volgende 18 weken van de behandeling en moet de dosis opnieuw getitreerd worden (zie rubriek 4.2).

Andere bijzonderheden en voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Extra voorzichtigheid is geboden voor patiënten met in de anamnese:

- Veneuze trombo-embolie (vooral in de eerste 3 maanden)
- Hartfalen (clozapine kan myocarditis veroorzaken wat hartfalen kan verergeren)

Voorzichtigheid is tevens geboden bij nauwekamerhoekglaucoom, verhoogde oogdruk, pylorusstenose en mictiestoornissen, protaathyperplasie en het syndroom van Sjogren, vanwege de anticholinerge werking.

Bij atypische antipsychotica is verder voorzichtigheid geboden bij diabetes mellitus en bij hyperlipidemie, vanwege het risico op hyperglykemie, op verergering van diabetes, op stijging van de triglyceridenconcentratie en op toename van het lichaamsgewicht.

Bij diabetes is regelmatige controle van de bloedglucoseconcentratie en op hyperglykemie noodzakelijk. Verder is voorzichtigheid geboden bij ouderen met dementie, vanwege een verhoogd risico op CVA en mortaliteit.

Vanwege de anticholinerge werking is voorzichtigheid geboden bij ouderen, refluxklachten en mictieklachten vanwege mogelijke verergering van de klachten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen

Ciprofloxacin, fluoxetine, fluvoxamine en sertraline

Door gelijktijdig gebruik met ciprofloxacin, fluvoxamine, fluoxetine of sertraline kan de clozapinespiegel stijgen. Bij staken van het SSRI kan de clozapinespiegel dalen.

Bosentan, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, omeprazol, primidon, rifabutine, rifampicine, efavirenz, etravirine lopinavir, nevirapine en ritonavir

Door deze inductoren wordt het metabolisme van clozapine versneld waardoor de plasmaspiegel van clozapine kan dalen.

Geneesmiddelen die het reactievermogen verminderen

Dit geneesmiddel heeft een licht tot matig negatieve invloed op het reactievermogen. Bij combinatie met andere geneesmiddelen die het reactievermogen beïnvloeden en bij combinatie met alcohol, kan het effect op de rijvaardigheid sterker zijn.

Geneesmiddelen die het beenmerg kunnen onderdrukken

Gelijktijdig gebruik met andere middelen die het beenmerg kunnen onderdrukken vergroot het risico op agranulocytose door clozapine.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over gebruik tijdens de zwangerschap is onvoldoende bekend. Bij gebruik vlak voor de bevalling is er een risico op onthoudingsverschijnselen en extrapiramidale stoornissen bij de pasgeborene. Terughoudendheid moet worden betracht bij het voorschrijven aan zwangeren.

Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

Borstvoeding

Gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Gebruik van clozapine kan mogelijk een risico voor de zuigeling opleveren. Slaperigheid, agranulocytose en een vertraagde spraakontwikkeling zijn gemeld. Borstvoeding wordt ontraden tijdens het gebruik van clozapine.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen preklinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de invloed van clozapine op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Clozapine heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Slaperigheid, sedatie, duizeligheid, tachycardie, constipatie en hypersalivatie waren de meest voorkomende gemelde bijwerking(en) in de literatuur. De meest ernstige bijwerkingen bij gebruik van clozapine zijn agranulocytose, toevallen, cardiovasculaire aandoeningen en koorts.

Overzicht van bijwerkingen

De onderstaande tabel geeft een overzicht van de bijwerkingen van clozapine. Binnen de systeem/ orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem /orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Leukopenie, neutropenie, eosinofilie en leukocytose, agranulocytose, trombocytopenie, trombocytose, trombo-embolie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Koorts, hyperthermie, stoornissen in zweet- of temperatuurregulatie
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Syndroom lijkend op feochromocytoom met paradoxale hypertensie en verhoogde concentratie van catecholaminen in de urine
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Gestoorte glucosetolerantie, diabetes mellitus, ketoacidose, hyperosmolair coma, ernstige hyperglykemie, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie
Psychische stoornissen	Niet bekend	Verwardheid, rusteloosheid, agitatie, delirium, obsessieve compulsieve symptomen

Systeem /orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Slaperigheid, sedatie, duizeligheid, wazig zien, hoofdpijn, extrapiramidale verschijnselen, convulsies, myoklonie, insulten, spraakstoornissen, syncope, maligne eurolepticasyndroom, EEG-veranderingen
Hartaandoeningen	Niet bekend	Tachycardie, ECG-veranderingen, hypertensie, orthostatische hypotensie, circulatoire collaps, aritmieën, myocarditis, pericarditis, pericardiale effusie, cardiomyopathie, hartstilstand, ventriculaire tachycardie, QTc-verlenging, myocardinfarct, angina pectoris.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	(aspiratie)pneumonie, onderste luchtweginfectie, ademhalingsdepressie, ademhalingsstilstand, verstopte neus
Maagdarmsstelselaandoeningen	Niet bekend	Obstipatie, speekselvloed, misselijkheid, braken, anorexie, droge mond, ileus, dysfagie, vergroting van de parotis, darmobstructie, ileus, syndroom van Ogilvie, pleurale effusie met eosinofilie, diarree, ischemische colitis, dyspepsie
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Stijging van de leverenzymwaarden, stijging van de CK-waarden, hepatitis, cholestatische icterus, fulminante levernecrose en priapisme, leversteatose, levernecrose, levertoxiciteit, leverfibrose, levercirrose, leverbeschadiging, leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Huidreacties, lupus erythematodes
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Niet bekend	Spierzwakte, spierspasmen, spierpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Urine-incontinentie, urineretentie, interstitiële nefritis, nierfalen, enuresis nocturna
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	Vermoeidheid, plotseling overlijden

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Klinisch beeld

De meest voorkomende effecten na overdosering met clozapine zijn slaperigheid tot coma, lethargie, hallucinaties, verwardheid, agitatie, dysartrie, hyporeflexie, tachycardie, geleidingsstoornissen, hypotensie (maar ook hypertensie) en speekselvloed. Verder kunnen onder andere hypothermie, ataxie, extrapiramidale symptomen, mydriasis, miosis, nystagmus, aritmieën, ademhalingsdepressie, maagdarmklachten, droge huid, urine-retentie en effecten op de spieren zoals hypotonie, tremoren en myoclonieën optreden. De kans op convulsies is groter dan bij andere antipsychotica, met een gerapporteerde incidentie van 10%. Aspiratiepneumonie treedt relatief vaak op, als secundair effect van dysfagie of coma. Overlijden na overdosering met clozapine kan het gevolg zijn van neurotoxiciteit, cardiotoxiciteit of complicaties van aspiratiepneumonie.

Kinderen en mensen die niet therapeutisch zijn ingesteld op clozapine zijn relatief gevoelig voor de effecten van clozapine.

Behandeling

Maagspoelen en/of toediening van geactiveerde kool binnen de eerste 6 uur na inname van het geneesmiddel. Het is niet waarschijnlijk dat peritoneale dialyse en hemodialyse effectief zijn. Symptomatische behandeling onder continue hartbewaking, bewaking van de ademhaling, controle van elektrolyten en de zuur-base balans. Het gebruik van adrenaline moet worden vermeden bij de behandeling van hypotensie vanwege de mogelijkheid van een "omgekeerd adrenaline"-effect. Nauwgezet medisch toezicht is noodzakelijk.

5. Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: atypische antipsychotica, ATC-code: N05AH0.

Van clozapine is aangetoond dat het een antipsychoticum is dat verschilt van klassieke antipsychotica. In farmacologische experimenten induceert clozapine geen katalepsie en inhibeert het niet door apomorfine of amfetamine geïnduceerd stereotiep gedrag. Clozapine heeft slechts een zwak dopamine-receptor-blokkerend effect op D₁, D₂, D₃ en D₅ receptoren, maar een sterk effect op de D₄ receptor. Daarnaast heeft het sterk anti- α -adrenerge, anticholinerge, antihistaminerge en waakzaamheidsremmende effecten. Het heeft ook antiserotonerge eigenschappen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Clozapine wordt na orale toediening voor 90-95% geabsorbeerd. Voedsel heeft geen invloed op de absorptie. Het ondergaat een gematigd 'first pass'-effect, waardoor de absolute biologische beschikbaarheid 50-60% bedraagt. De C_{max} wordt na 1-4 uur bereikt. De 'steady state'-plasmaconcentratie wordt binnen 7 dagen bereikt.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van clozapine bedraagt ong. 95%. Het verdelingsvolume is ongeveer 1,6 l/kg lichaamsgewicht.

Biotransformatie

Clozapine wordt voornamelijk door CYP1A2 en in beperkte mate door CYP3A4 (en mogelijk ook door CYP2C9 en CYP2C19) volledig gemetaboliseerd tot verschillende metabolieten. De belangrijkste metabole route is de omzetting door CYP1A2 tot norclozapine (= demethylclozapine). Dit is ook farmacologisch actief, maar heeft een zwakkere en korter durende werking dan clozapine zelf. Er vindt ook omzetting plaats in het inactieve clozapine-N-oxide en inactieve hydroxymetabolieten. Verschillen in CYP1A2-activiteit leiden tot interindividuele variatie in de effectieve dosering. Bij rokers en bij mannen verloopt het metabolisme sneller.

Eliminatie

Ongeveer 50% wordt in de vorm van metabolieten met de urine uitgescheiden, ongeveer 30% met de feces. Clozapine wordt vrijwel niet onveranderd uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd na eenmalige toediening is ongeveer 8 uur, na herhaalde toediening loopt deze op tot ongeveer 14 uur.

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Miglyol 812
Frambozen essence

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

6 maanden

6.4 Speciale voorzorgen bij opslag

Bewaren beneden 25 °C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 flacon à 100 ml. 12 flacons zijn verpakt in een vouwdoos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. Fabrikant

Stichting Apotheek der Haarlemse Ziekenhuizen
Boerhaavelaan 24
2035 RC Haarlem

8. Datum van herziening van de tekst

December 2022