



**Inforsa**



**Arkin**

# Langdurige dwangbehandeling met clozapine



# Inforsa

Valentijn Holländer  
psychiater

Kliniek voor Langdurige Intensieve Zorg (LIZ)





**Inforsa**

**Inforsa bestaat uit:**

**FPK – KIB – LIZ**

**FAZ**

**Reclassering**





**Inforsa**

Duivendrechtsekade





# LIZ (1)

- ‘TREPA’ populatie: therapieresistente EPA: complex en moeilijk te behandelen, maar niet onbehandelbaar of uitbehandeld!
- Eind van de zorgketen (drie LIZ-achtige voorzieningen in NL, na KIB-opname); na de LIZ geen alternatief tenzij effectieve behandeling
- Zorgpad ‘Ontwrichting’ binnen hoog beheersniveau (relationeel, bouwkundig, personeel, organisatorisch)



# LIZ (2)

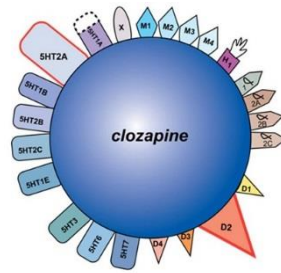
- Opdracht: state of the art behandeling (richtlijnen) indiceren en uitvoeren waar dat elders niet is gelukt
- Doel: zorgbehoefte d.m.v. richtlijnconforme behandeling duurzaam verlagen
- Duurzame stabiliteit en terugkeer naar reguliere GGZ





# LIZ (3)

- Minimaal 1 jaar doorlopend opgenomen
- 44 bedden, 5 afdelingen, veelal met RM
- 1 of meerdere KIB opnames (5 centra in Nederland) hebben niet geleid tot stabiliteit en afname ontwrichting
- Behandeling met clozapine, ECT, droperidol, amisulpride



# Indicaties CLZ

- Psychose/manie, agressie en vijandigheid
- Partiële of geen respons op andere antipsychotica
- Suïcidewens, suïcidaliteit, depressie
- Chronische katatone beelden
- ‘Uitgangsfarmacotherapie’ bij additie ECT





# Agenda arts

- Patiënt moet beter worden
- Psychose/manie in remissie brengen
- Instellen op clozapine
- Bloedspiegel opbouwen
- Bloedspiegel op niveau houden



# Agenda patiënt

- Weg uit de kliniek
- De arts doen inzien dat hij/zij niet ziek is
- Zo min mogelijk clozapine binnenkrijgen.  
“Gediplomeerd verzet”



# Arsenaal arts

- Clozapine drank 25 mg/ml
- Clozapine tabletten malen
- Clozapine suspensie 50 mg/ml
- Clozapine injectie 25 mg/ml
- CYP1A2 remming: fluvoxamine
- Overig: depot, droperidol, ECT







**Inforsa**

# Verzet

- **EXPLICIET**

Weigeren, agressie, weggoaien, uitspugen

- **IMPLICIET**

Aannemen, meenemen, op kamer weggoaien

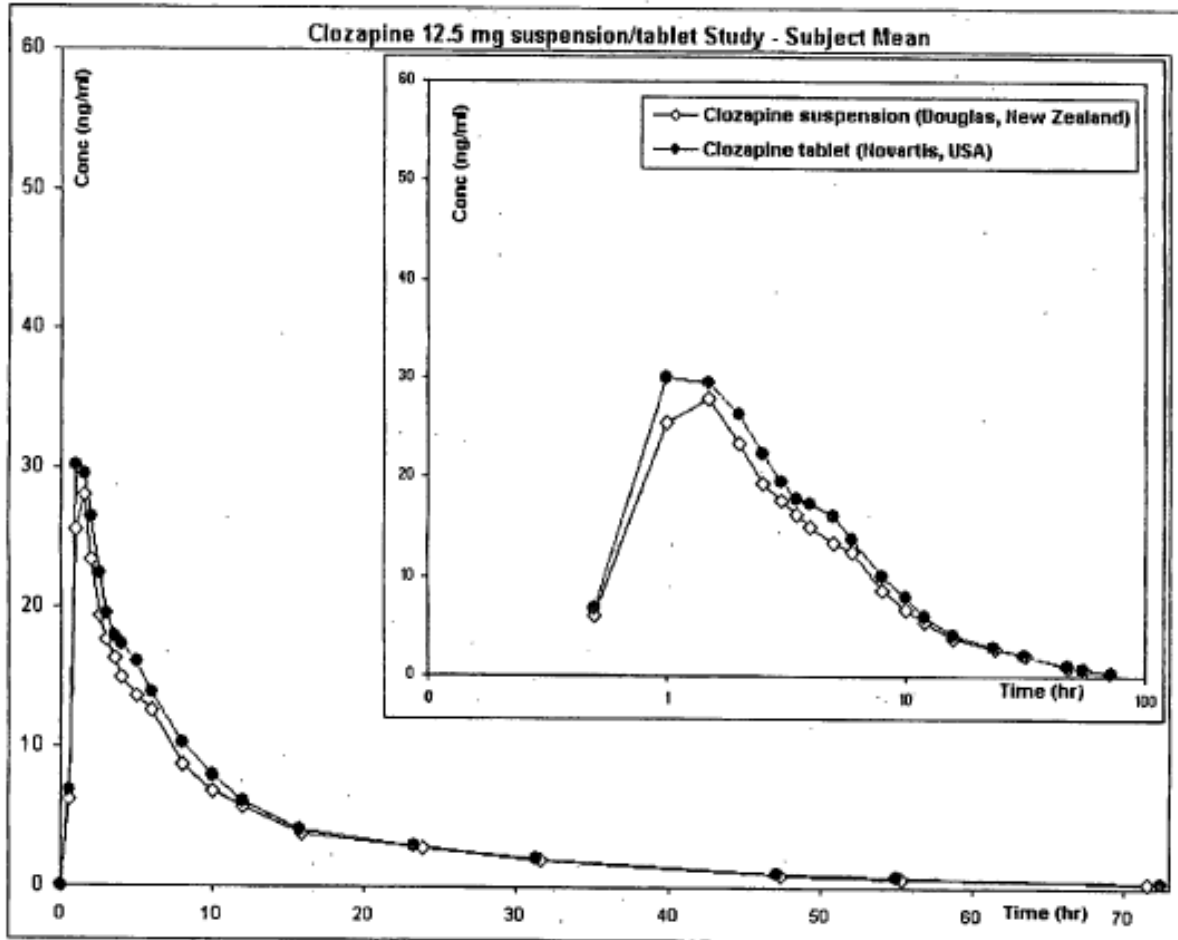
In wang bewaren, later uitspugen

Braakreflex opwekken



# Kinetiek

Formu- lering	Cmax	Tmax	Plasma- eiwit- binding	T $\frac{1}{2}$	Elimina- tie
injectie	0,17 mcg/ml (150 mg)	6-8 u	95%	ca. 21 u	50% urine 38% faeces
tablet (suspensie)	?	gem. 2,1 u (0,4 - 4,2 u) of 1-3 u	95%	gem. 12 u (6 -26 u)	50% urine 30% faeces



(19)



(11) EP 1 646 393 B1

(12)

**EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45) Date of publication and mention of the grant of the patent:  
04.09.2013 Bulletin 2013/36

(51) Int Cl.:  
A61K 9/10 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)  
A61K 31/5513 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)  
A61K 47/02 (2006.01)

(21) Application number: 04748853.1

(86) International application number:  
PCT/NZ2004/000158

(22) Date of filing: 22.07.2004

(87) International publication number:  
WO 2005/007168 (27.01.2005 Gazette 2005/04)

(54) **A STABLE CLOZAPINE SUSPENSION FORMULATION**

STABILE CLOZAPIN-SUSPENSIONSFORMULIERUNG  
FORMULATION DE SUSPENSION STABLE DE CLOZAPINE

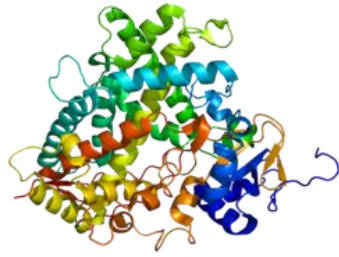


**NEURAXPHARM<sup>®</sup>**

Ihr Partner für ZNS-Präparate

Patenttext EU, 2006 / Ramuth (1996)





# Enzyminductie

- Dosisafhankelijk
- Langzaam (aanmaak kost enkele dagen)
- Enzymspecifiek (vaak)
- Substraatonafhankelijk
- Reversibel

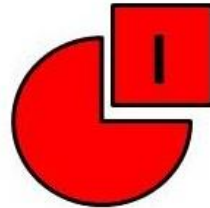
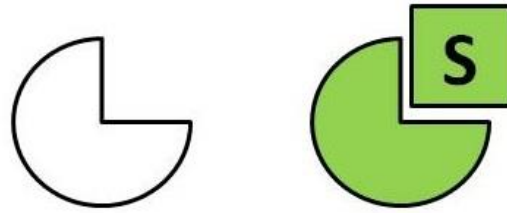


**Inforsa**

# Enzyminhibitie

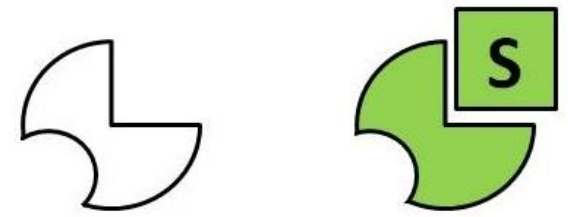
- 2 geneesmiddelen gaan competitie aan voor hetzelfde enzym
- $\neq$  het omgekeerde van enzyminductie
- Treedt (vrij) snel op
- Dosisafhankelijk, substraatonafhankelijk
- Meestal reversibel, duur effect dan 2-3 dagen

## Classical competitive inhibition



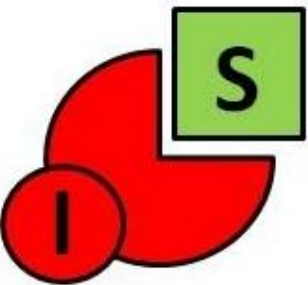
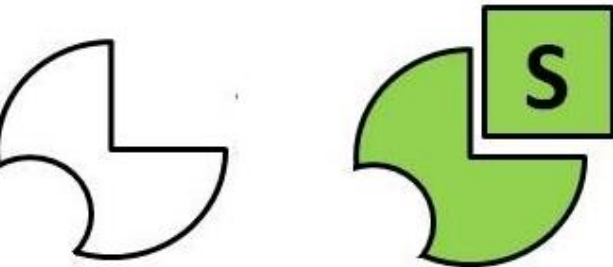
If the inhibitor binds to the active site first it blocks it and no substrate can bind.

## Non-classical competitive inhibition



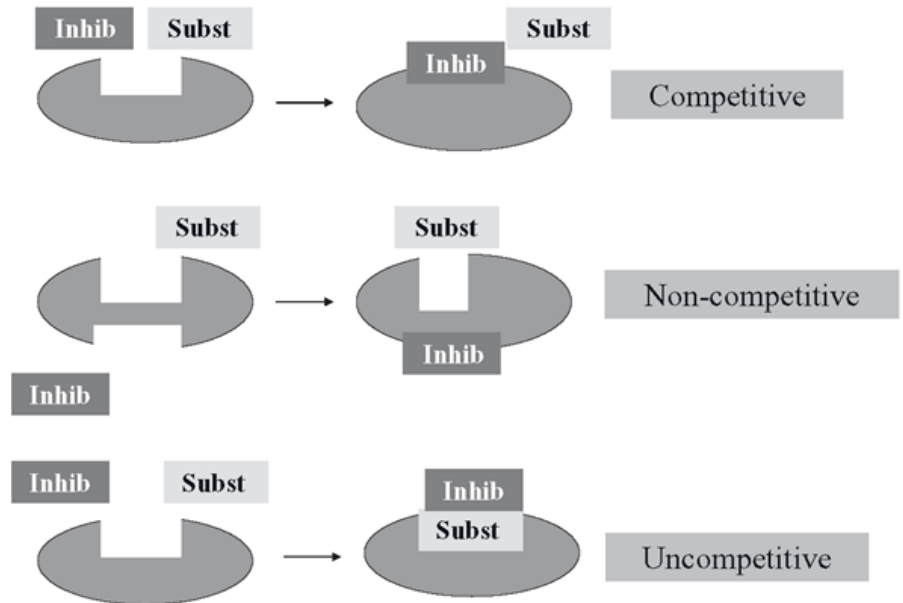
Binding of the inhibitor to a site other than the active site changes the shape of the active site and the substrate can no longer bind.

## Uncompetitive inhibition



Binding of the inhibitor does not prevent binding of the substrate, but inactivates the enzyme so that no products are formed.

## Main Types of Enzyme Inhibition





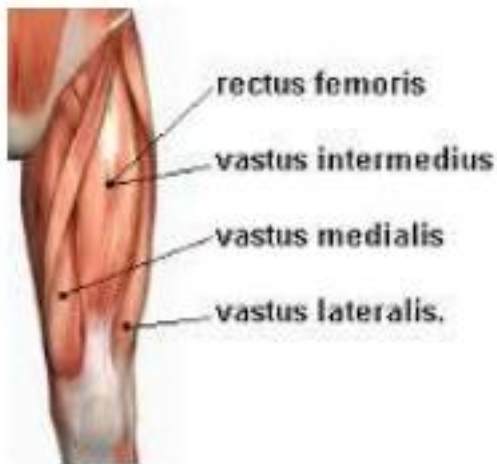


**Inforsa**

# Enzyminhibitie

- Competitieve inhibitie meestal dosisafhankelijk
- Afhankelijk van  $t \frac{1}{2}$  substraat & remmer

Formulering	Cmax	Tmax	T ½
Clozapine IM	0,17 mcg/ml (150 mg)	6-8 u	ca. 21 u
Clozapine TABLET	?	gem. 2,1 u (0,4 - 4,2 u) of 1-3 u	gem. 12 u (6 -26 u)
Fluvoxamine	Non- lineaire kinetiek, m/v verschil	3-8 uur	gem. 13-15 u (enkelv. dosis) gem. 17-22 (meervoudige dosis) na 10-14 dagen 'steady state'



Afbeelding: intramusculaire injectieplaats bovenbeen

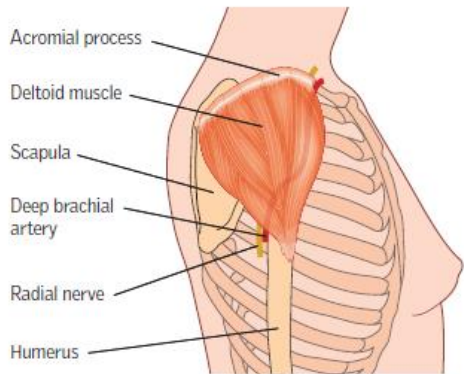
# Injecteren

Injectiegebieden intramusculair injecteren	Maximaal toe te dienen hoeveelheid <sup>2 3</sup>	Bijzonderheden
Zijkant van de bovenarm (musculus deltoïdeus)	1 - 2 ml	Veel gebruikt voor (griep)vaccinaties
de boven/buitenkant (het middelste deel) van het bovenbeen:		
▪ brede zijspier (m. vastus lateralis)	1 - 5 ml	
▪ rechte dijbeenspier (m. rectus femoris)	≤ 5 ml (kinderen ≤ 3 ml)	
Bilspier:		
▪ boven/buitenzijde van de bil (gluteus maximus) ventrogluteaal (buikzijde)	≤ 3 ml	Minder risicovol dan boven/buitenzijde bil
▪ boven/buitenzijde van de bil (gluteus maximus) dorsogluteaal (rugzijde)	≤ 4 ml	Controle of de injectienaald in bloedvat zit (aspireren)

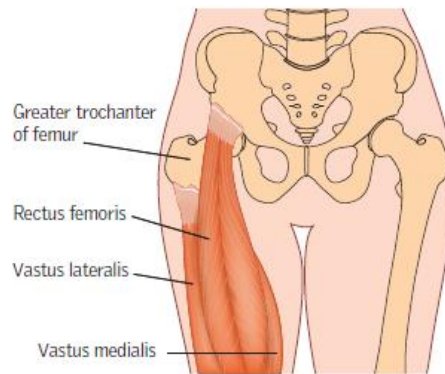
Tabel: intramusculaire injectiegebieden in volgorde van opnamesnelheid van medicijn



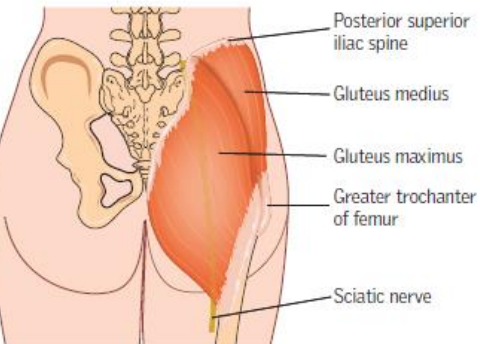
**Deltoid**



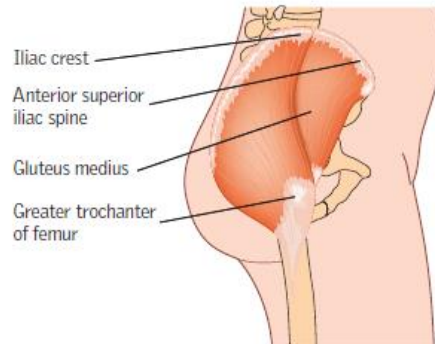
**Vastus lateralis and rectus femoris**



**Dorsogluteal**



**Ventrogluteal**



**TABLE 2**

**Intramuscular injection sites**

Injection site	Recommended volume	Patient positioning
Deltoid	1-2mL	Standing or sitting, with arm placed on the waist to relax the muscle.
Ventrogluteal	2.5-3mL	Lying on the side in the prone position facing away. Bend the knee or gently point the toe outward to relax the muscle.
Rectus femoris and vastus lateralis	Up to 5mL	Sitting or lying, with the toes gently pointed away to relax the muscle.

The dorsogluteal site is not recommended for intramuscular injections



**Inforsa**

# Clozapine injecties

- ‘Doorlopend flexibele frequentie’, 1x / 1-3 dagen
- Hogere basis bloedspiegel nastreven (0,45-0,8 mcg/ml)
- Menu geven: drank, gemalen
- Sommige dagen slikken of prikken
- Andere dagen alleen slikken of prikken



# Fluvoxamine trucs

- Gemalen aanbieden
- Na inname beker water drinken
- Bloedspiegel monitoring
- Na inname half uur continu toezicht
- Geen uitzondering (zoals wc bezoek)



**Inforsa**

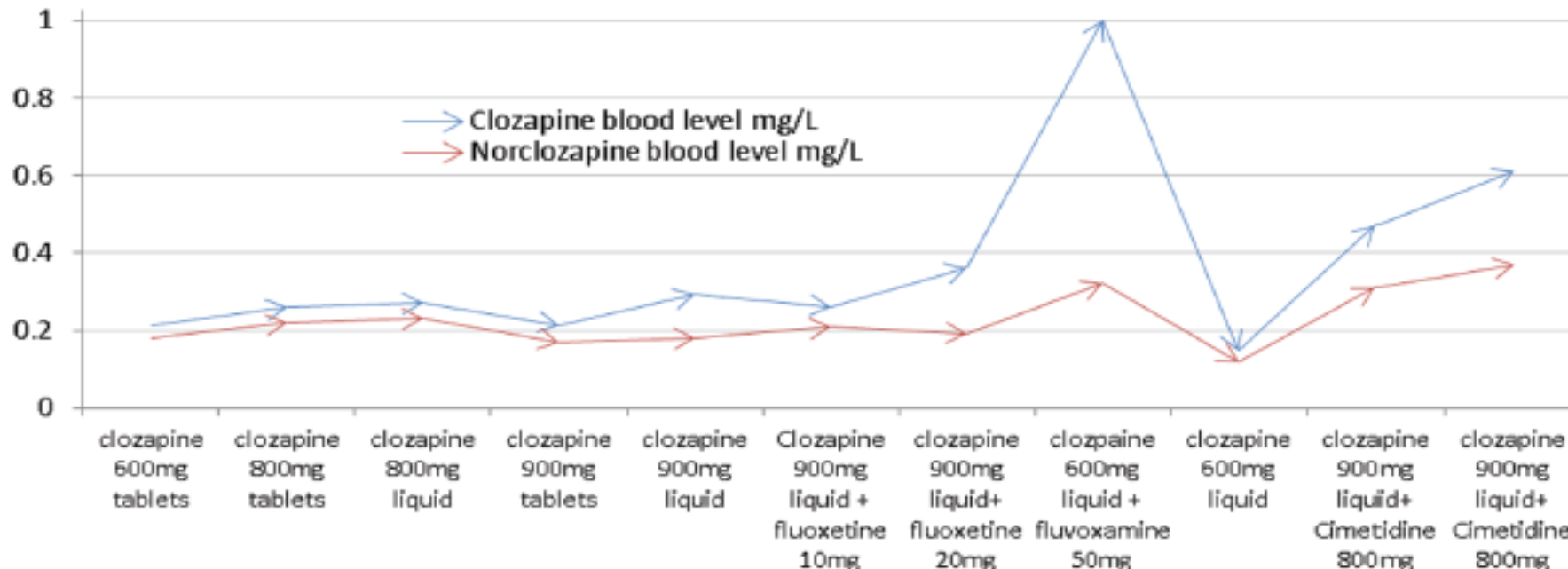
# Cimetidine

- Case report, clozapine bloedspiegel x 1,9
- (effect fluvoxamine 5-12 x!)
- Tot 800 mg per os toegevoegd



**Table 1.** Clozapine and norclozapine levels during various stages of therapy.

Treatment regime	Day	Clozapine level (mg/l)	Norclozapine level (mg/l)
clozapine 600 mg tablets	0	0.21	0.18
Clozapine 800 mg tablets	31	0.26	0.22
Clozapine 800 mg liquid	44	0.27	0.23
Clozapine 900 mg tablets	65	0.21	0.17
Clozapine 900 mg liquid	79	0.29	0.18
Clozapine 900 mg liquid + fluoxetine 10 mg	141	0.26	0.21
Clozapine 900 mg liquid + fluoxetine 20 mg	172	0.36	0.19
Clozapine 600 mg liquid + fluvoxamine 50 mg	209	1.00	0.32
Clozapine 600 mg liquid	221	0.15	0.12
Clozapine 900 mg liquid + cimetidine 800 mg	230	0.47	0.31
Clozapine 900 mg liquid + cimetidine 800 mg	253	0.61	0.37





# Inforsa

## Voorbeeld van opbouwschema bij klinische patiënt

1 <sup>e</sup> week		2 <sup>e</sup> week	
Dag 1	2 x 12,5 mg	Dag 8	150 mg
Dag 2	50 mg	Dag 9	150 mg
Dag 3	75 mg	Dag 10	150 mg
Dag 4	100 mg	Dag 11	200 mg
Dag 5	100 mg	Dag 12	200 mg
Dag 6	100 mg	Dag 13	200 mg
Dag 7	100 mg	Dag 14	200 mg

## Opbouwschema bij ambulante patiënt

1 <sup>e</sup> week		2 <sup>e</sup> week	
Dag 1	2 x 12,5 mg	Dag 8	75 mg
Dag 2	25 mg	Dag 9	100 mg
Dag 3	25 mg	Dag 10	100 mg
Dag 4	50 mg	Dag 11	100 mg
Dag 5	50 mg	Dag 12	100 mg
Dag 6	50 mg	Dag 13	100 mg
Dag 7	75 mg	Dag 14	100 mg

# Dosis



**Inforsa**

# Praktijk LIZ

- 50-100 mg op eerste dag, heel soms 150-200 mg
- Vervolgstappen 100 mg per dag
- Streefwaarden doorgaans 0,45 mg/l
- ... maar ook 0,8-1,0 mg/l
- ECG-controles periodiek, Trop T, CK, evt. echo-cor



**Inforsa**

# Snelle dosistitratie

Recentelijk enkele publicaties

- Poyraz e.a. 2015 (TR Schizofrenie)
- Ifteni e.a. 2014 (Schizofrenie & Bip. stoornis)





Inforsa

## Acta Psychiatrica Scandinavica

*Acta Psychiatr Scand* 2014; 130: 25–29  
All rights reserved  
DOI: 10.1111/acps.12241

© 2013 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd  
*ACTA PSYCHIATRICA SCANDINAVICA*

# Effectiveness and safety of rapid clozapine titration in schizophrenia

Ifteni P, Nielsen J, Burtea V, Correll CU, Kane JM, Manu P.  
Effectiveness and safety of rapid clozapine titration in schizophrenia.

P. Ifteni<sup>1</sup>, J. Nielsen<sup>2</sup>, V. Burtea<sup>1</sup>,  
C. U. Correll<sup>3,4,5</sup>, J. M. Kane<sup>3,4,5</sup>,  
P. Manu<sup>3,4,5</sup>



**Inforsa**

# Ifteni

- N=111, 73 niet-clozapine naïef, 38 wel (met TRS)
- Informed consent
- Spreiding 25-300 mg dag 1 bij 'niet naïef', gem. 115
- Spreiding 25-400 mg bij de overige, gem. 155,9 mg/l



# Inforsa

# Ifteni

Table 2. Clozapine dosage and duration of hospitalization

Characteristic	Total ( <i>N</i> = 111)	Prior exposure to clozapine ( <i>N</i> = 73)	No prior exposure to clozapine ( <i>N</i> = 38)	<i>P</i>
Dose on first day of treatment, mg ± SD	129.1 ± 75.4	115.1 ± 52.7	155.9 ± 101.9	0.006
Maximum dose, mg ± SD	371.9 ± 181.2	352.7 ± 176.1	408.6 ± 187.5	0.124
Duration of hospitalization, days ± SD	28.3 ± 13.6	25.3 ± 12.3	33.9 ± 14.4	0.001
PANSS at discharge, score ± SD	60.3 ± 6.1	60.5 ± 5.4	59.8 ± 7.4	0.539
Day of Maximum dose, days ± SD	5.1 ± 4.0	4.2 ± 3.1	7.1 ± 4.9	0.001
Dose at discharge (mg/day)	351.6 ± 140.5	333.6 ± 134.6	368.4 ± 149.9	0.06

PANSS, positive and negative symptom scale.



## Rapid Clozapine Titration in Patients with Treatment Refractory Schizophrenia

Cana Aksoy Poyraz<sup>1</sup> · Armağan Özdemir<sup>2</sup> · Nazife Gamze Usta Sağlam<sup>1</sup> · Şenol Turan<sup>1</sup> · Burç Çağrı Poyraz<sup>1</sup> · Nesrin Tomruk<sup>2</sup> · Alaattin Duran<sup>1</sup>

# Poyraz

- Retrospectief, 2 centra, 2 groepen
- Groep 1: 25-50 mg eerste gift, dan 50-100 mg/dag maximaal 150 mg/dag

Groep 2: 12,5-50 mg, dag 1, 25-50 mg extra

Meer hypotensie in snelle opbouwgroep



**Table 2** Clozapine titration time, dose and effect

Characteristic	Total (N = 51)	Rapid clozapine titration (N = 25)	Standard clozapine titration (N = 26)	p value	Statistics
Days in hospital until clozapine initiation $\pm$ SD	11.313 $\pm$ 11.111	8.12 $\pm$ 10.071	14.384 $\pm$ 11.38	0.011	z = 2.538
Titration days $\pm$ SD	6.333 $\pm$ 2.233	5.44 $\pm$ 2.916	7.192 $\pm$ 0.491	0.004	z = -2.895
First day dose, mg $\pm$ SD	65.196 $\pm$ 73.114	101 $\pm$ 91.423	30.769 $\pm$ 12.364	<0.001	
Dose at the end of titration phase, mg $\pm$ SD	191.176 $\pm$ 94.183	260 $\pm$ 77.728	125 $\pm$ 51.478	<0.001	z = -5.371
Interval between clozapine initiation and discharge $\pm$ SD	25.058 $\pm$ 10.282	22.4 $\pm$ 8.72	27.038 $\pm$ 10.596	0.129	z = -1.51
Total length of hospital stay, days $\pm$ SD	35.568 $\pm$ 14.065	29.68 $\pm$ 10.613	41.23 $\pm$ 14.817	0.002	t = -3.189
Dose at discharge (mg/day)	334.313 $\pm$ 78.415	322 $\pm$ 63.047	346.153 $\pm$ 90.468	0.383	z = -0.872



**Inforsa**

# Casus 1

**Man, Schizoaffectieve stoornis  
10-jarige opnamegeschiedenis in intensieve psychiatrie**



**Inforsa**

# Casus 1

VOORGESCHIEDENIS

*Omwille van de privacy niet vermeld in  
webversie van de presentatie.*

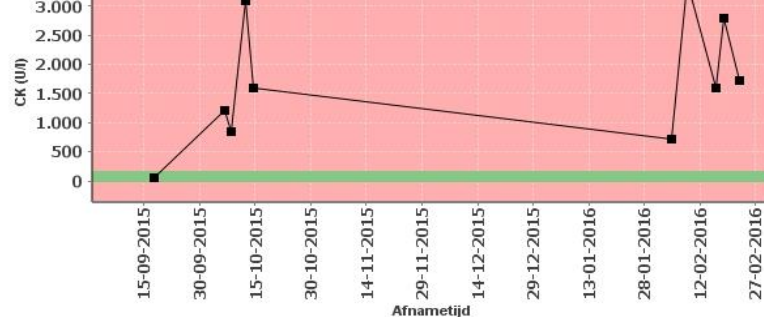


**Inforsa**

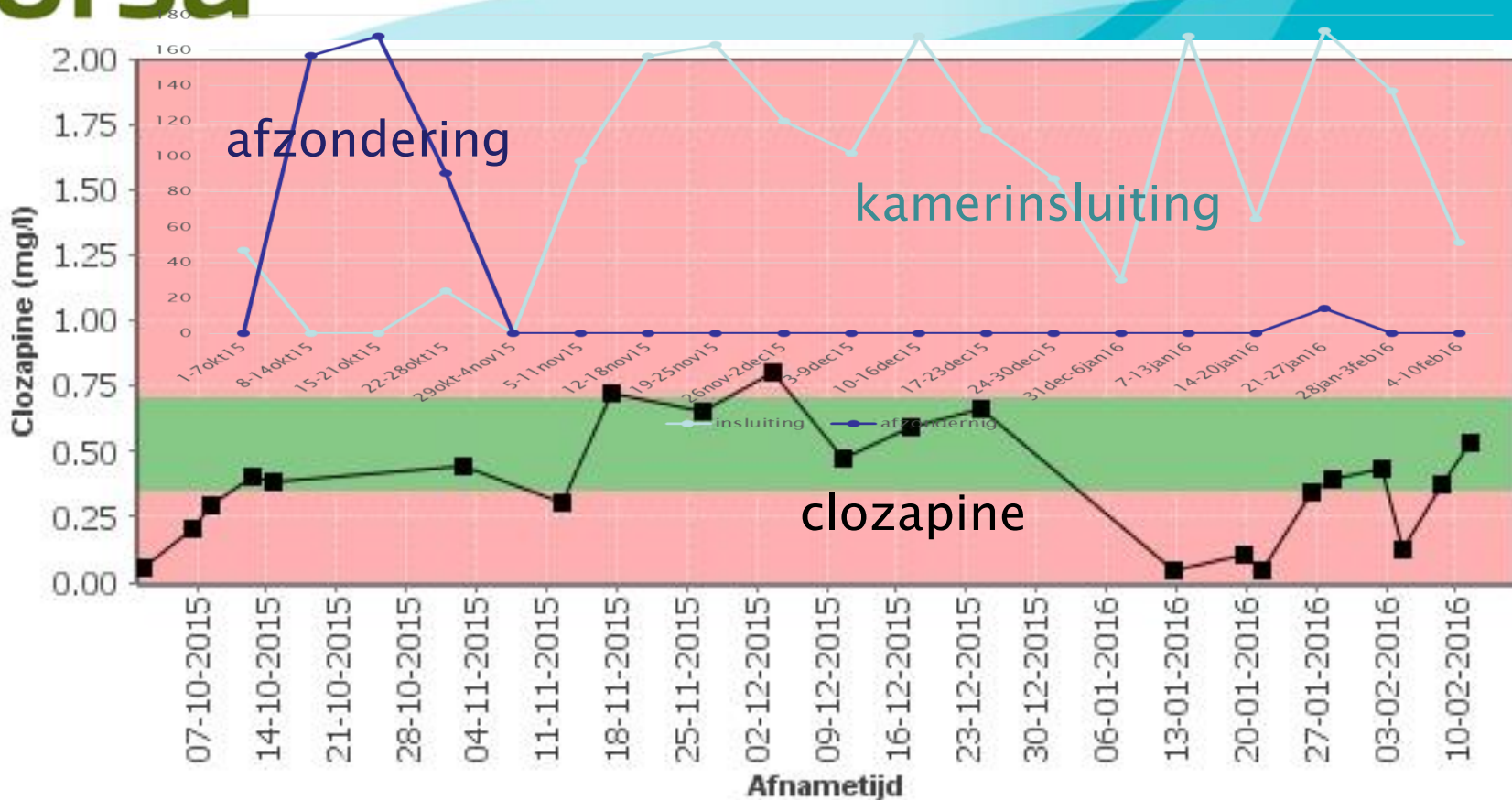
# Casus 1

**Beloop: aanhoudend agressief verzet tegen behandeling  
clozapine IM gestrand wegens infiltraten  
Geen effect haloperidol en olanzapine (depots)**

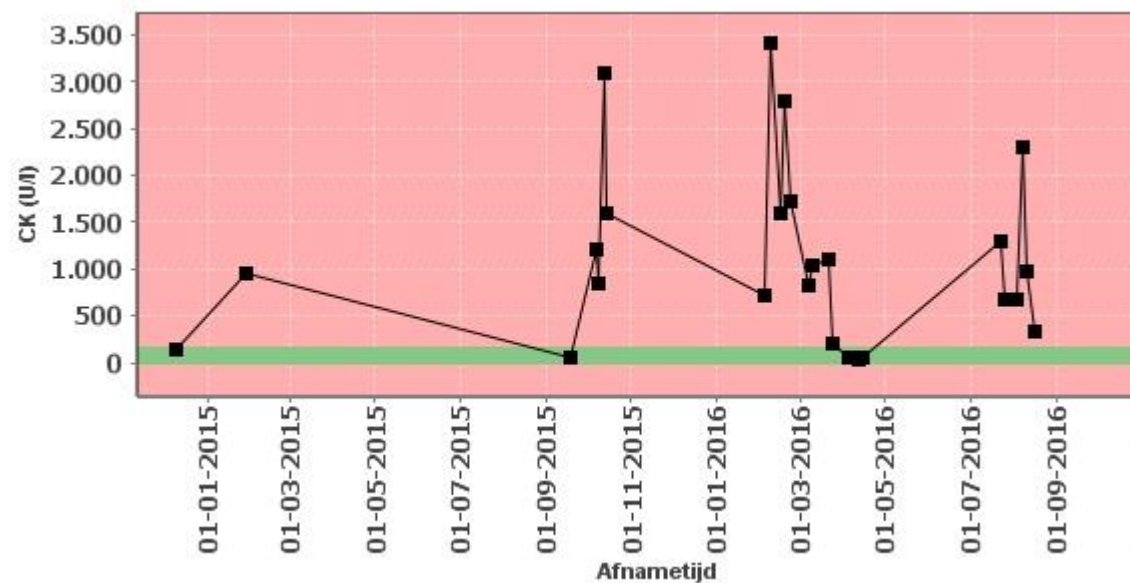
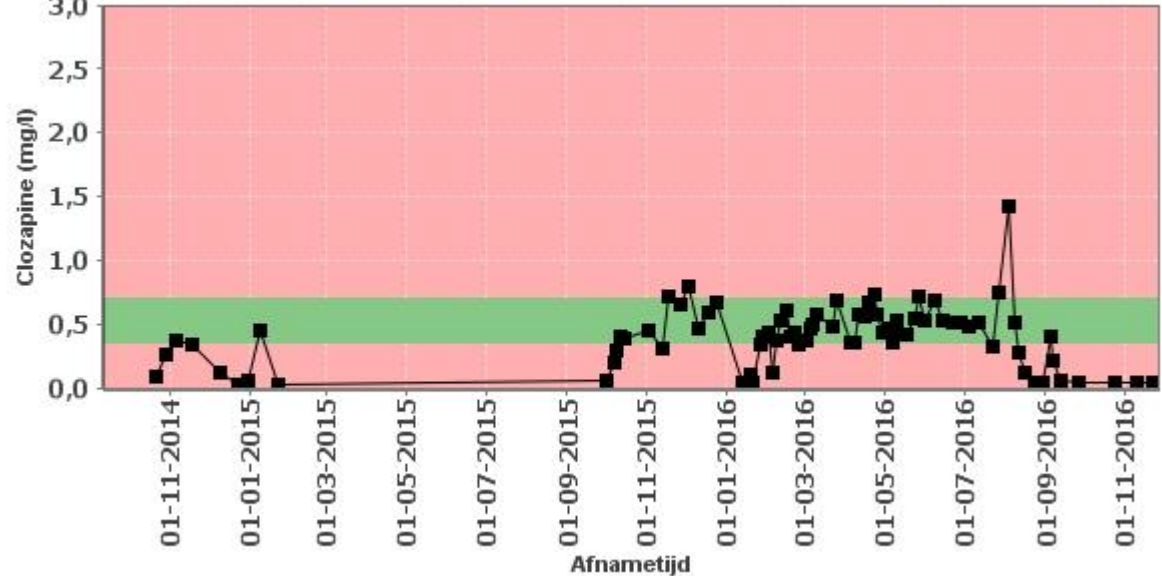
**ECT 2x per week i.c.m. clozapine IM  
Leidde tot goede begeleidbaarheid en medicatieinname  
Terugval na staken medicatie bij ECT frequentie 1x/week**



total aantal uren insluiting/afzondering per week 1-10 t/m 10-2





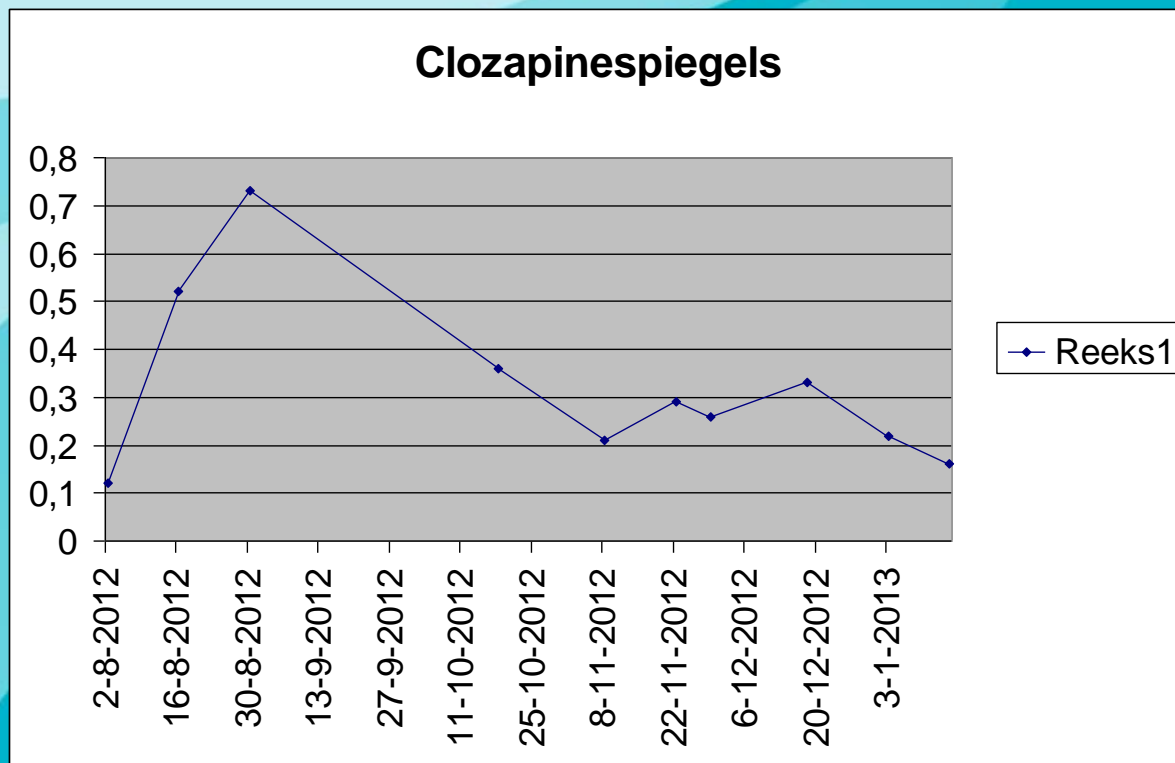


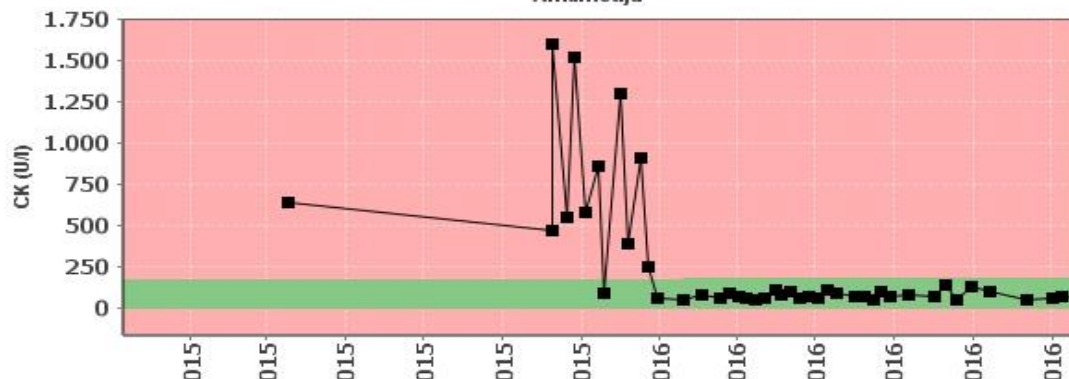
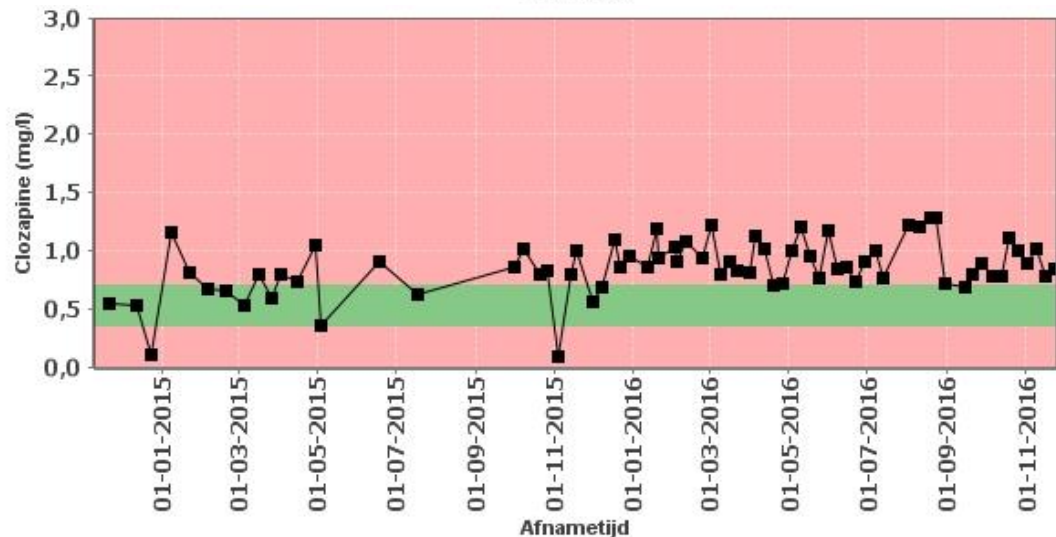
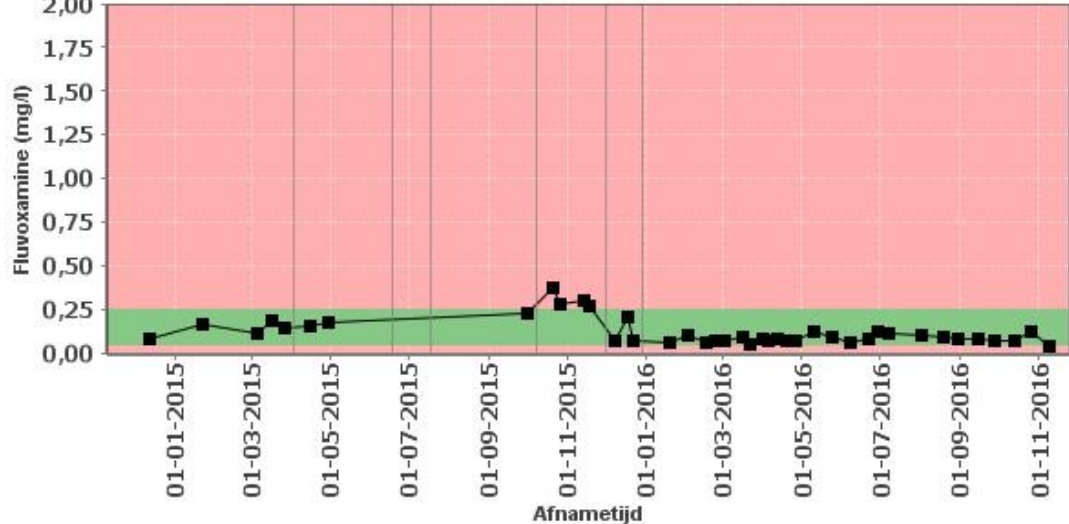


**Inforsa**

# Casus 2

- Man van in de 40
- Meerdere CIB/KIB opnames
- Vernieling, bedreiging, schoppen, slaan
- Geraffineerd smokkelen met medicatie
  - Langdurige kamerinsluiting
  - Clozapinespiegels blijven laag
- Smokkelt waarschijnlijk ook met fluvoxamine
  - Opgeknapt op ECT en antismokkelregime





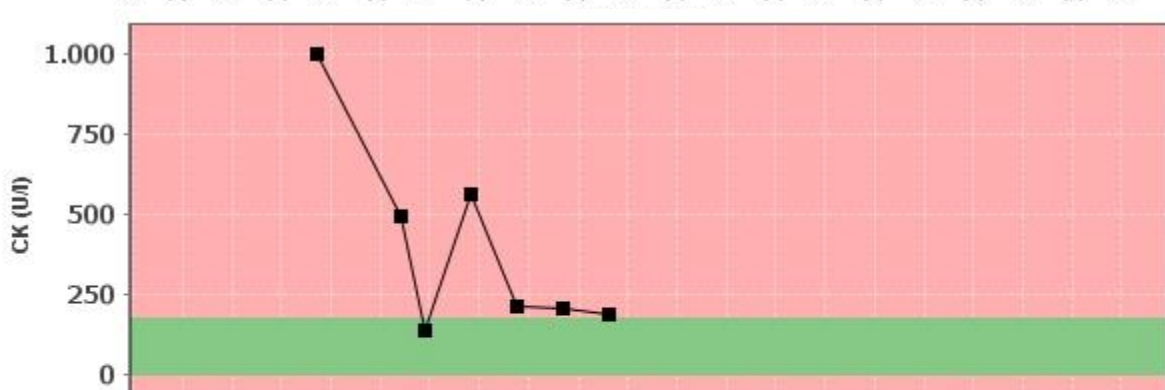
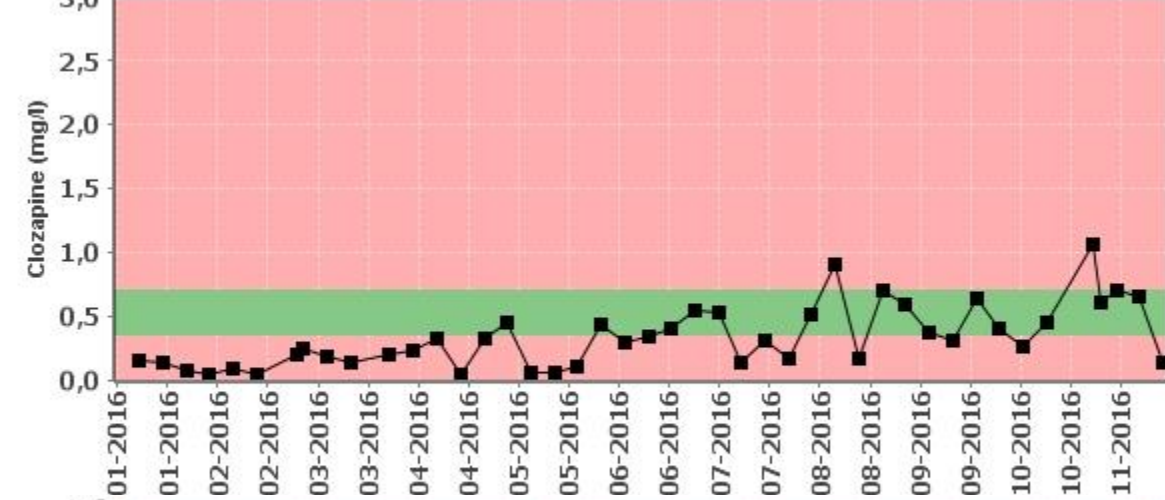


**Inforsa**

# Casus 3

- Man, diagnose Schizofrenie
- Rond 20<sup>e</sup>: Crisisdienstcontacten, meerdere opnames
  - Vernieling, schoppen, slaan
  - Impliciete en expliciete medicatie-ontrouw
- Clozapinespiegels bleven eerder en blijven laag
- Smokkelt waarschijnlijk ook met fluvoxamine
  - Spuugt soms openlijk uit
  - Alternierende prik- en slikschema's
- Half uur continu toezicht na inname





# CYP1A2-inhibitie

**Table 5. Classification of In Vivo Inhibitors of CYP Enzymes(1) (7/28/2011)**

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm080499.htm><sup>2</sup>.

<u>CYP Enzymes</u>	<b>Strong Inhibitors(2)</b> ≥ 5-fold increase in AUC or > 80% decrease in CL	<b>Moderate inhibitors(3)</b> ≥ 2 but < 5-fold increase in AUC or 50-80% decrease in CL	<b>Weak inhibitors(4)</b> ≥ 1.25 but < 2-fold increase in AUC or 20-50% decrease in CL
<b>CYP1A2</b>	Ciprofloxacin, enoxacin, fluvoxamine	Methoxsalen, mexiletine, oral contraceptives, phenylpropanolamine, thiabendazole, zileuton	Acyclovir, allopurinol, caffeine, cimetidine, Daidzein,(5), disulfiram, Echinacea,(5) famotidine, norfloxacin, propafenone, propranolol, terbinafine, ticlopidine, verapamil



## Fluvoxamine

Elias Aboujaoude, M.D.

Lorrin M. Koran, M.D.

**Fluvoxamine** belongs to the 2-aminoethyl oxime ethers of the aralkyl ketones, a unique chemical series unrelated to tricyclic antidepressants or other SSRIs. **Fluvoxamine** maleate is chemically identified as 5-methoxy-4'-(trifluoromethyl) valerophenone-(E)-O-(2-aminoethyl) oxime maleate (1:1). Its empirical formula is  $C_{15}H_{21}O_2N_2F_3 \cdot C_4H_4O_4$ , and its molecular weight is 434.4. Unlike the other SSRIs, **fluvoxamine** does not have an asymmetric carbon and hence does not have a chiral center or exist in stereoisomers. It is a whitish, odorless crystalline powder that is only sparingly soluble in water. It possesses local irritant properties that preclude its **parenteral** use ("**Fluvoxamine**" 2002). Figure 16-1 shows the molecular structure of **fluvoxamine**.



# Pharmacokinetics of fluvoxamine after intravenous and oral administration



J. van Harten, F. Kok, A. Lönnebo<sup>a</sup> and A. Grahnén<sup>a</sup>

*Department of Clinical Pharmacology, Solvay Duphar B.V., Weesp, The Netherlands and*

*<sup>a</sup>Pharmaco Medical Consultants, Uppsala, Sweden*

**Key words:** Fluvoxamine; Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) fluvoxamine was studied in a three-way, randomised cross-over study in 17 healthy male volunteers. The intravenous doses were 10 mg and 30 mg (infusions in 60 min), and the oral dose 50 mg (capsule). Blood samples and urine were collected until 72 h after dosing.

The pharmacokinetic results (means and 90% confidence intervals) are shown in Table 1.

*Table 1.*

	10 mg i.v.	30 mg i.v.	50 mg i.v.
AUC <sub>inf</sub> (ng · h/ml)	71 (66–78)	235 (210–263)	199 (155–255)
V <sub>ss</sub> (l/kg)	24 (22–26)	23 (20–25)	–
T <sub>1/2</sub> (h)	12 (11–13)	13 (11–14)	13 (12–14)
Absolute bioavailability (%)	–	–	53 (44–62)
% of dose in urine as fluvoxamine	2.0 (1.4–2.5)	2.2 (1.6–2.9)	1.2 (0.8–1.6)

Fluvoxamine was generally well tolerated. Nausea was reported after 30 mg i.v. (three subjects, one of whom vomited) and 50 mg p.o. (three subjects). After i.v. dosing, the subjects with nausea had relatively high plasma levels, indicating that nausea may be a centrally mediated adverse event of SSRIs.

## Intramuscular cimetidine is safe and acceptable

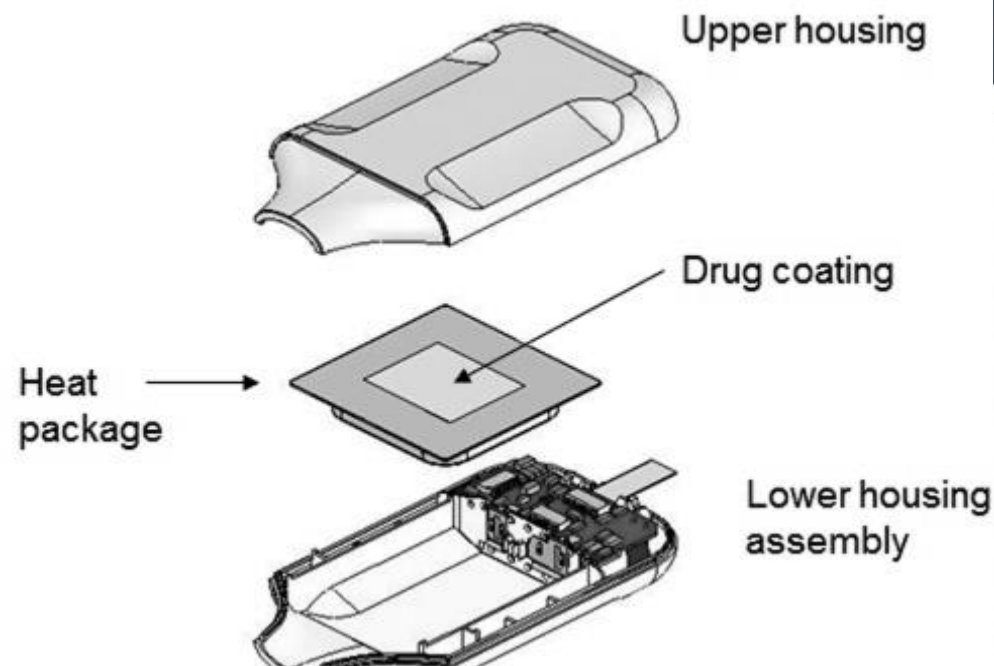
*(Accepted 18 February 1981)*

**Gastrointestinal Laboratory, The Rayne Institute, St Thomas's Hospital, and Department of Pharmacology, St Thomas's Hospital Medical School, London SE1**

**S L GRAINGER, MB, MRCP, lecturer in clinical pharmacology and medicine**

**R E POUNDER, MD, MRCP, senior medical registrar (present address: Academic Department of Medicine, Royal Free Hospital, London NW3)**

**R P H THOMPSON, DM, FRCP, consultant physician**



The Staccato System







# Toekomst?

- Cimetidine IV
- Fluvoxamine IV
- Fluvoxamine aerosol?
- Clozapine ODT?



**Inforsa**

**Bedankt voor  
uw aandacht!**