



## KLOZAPIN

Atypické antipsychotikum ze skupiny multireceptorových agonistů (MARTA).

*Standardní dávkování (neobézní dospělí) (1):*

Dávkování je striktně individuální a probíhá podle titračního schématu dle klinické odpovědi pacienta. Pomalá titrace je nezbytná k eliminaci závažných nežádoucích účinků (hypotenze, epiparoxysmus, sedace, útlum krvetvorby aj.).

Úvodní dávka: 12,5 mg 1-2x denně

Běžná terapeutická dávka: 200-450 mg/den

Maximální dávka: 900 mg/den

Pokud se léčba přeruší více než na 2 dny, je potřeba zahájit titraci od úvodní dávky.

*Úpravy dávek (mimo obézní dospělí):* U pacientů s poruchou funkce ledvin a s kardiovaskulárními poruchami je nutné zahájit dávkou 12,5 mg/den a titrovat pomalu.

### CAVE:

**KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita, nemožnost kontroly krevního obrazu, agranulocytóza, snížená funkce kostní dřeně, nekompenzovaná epilepsie, toxická psychóza včetně alkoholové, komatózní stav, oběhové selhání, útlum CNS, závažné onemocnění ledvin a srdce, aktivní onemocnění jater (se symptomy) a jaterní selhání, paralytický ileus, současné podání depotních antipsychotik a kombinace s myelotoxickými léčivy (1).

**POTENCIÁLNĚ FATÁLNÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY (dle letality):** kardiální zástava a náhlá smrt, pneumonie, myokarditida, zácpa, synkopa, arytmie, epileptický záchvat a agranulocytóza (2).

**KOUŘENÍ:** Pokud pacient přestává kouřit tabákové produkty (i při pokračující nikotinové substituci) významně stoupají kladiny klozapinu. 7-12 cigaret/den již indukuje CYP1A2 v maximální míře. Navrhovaná redukce dávky klozapinu po přerušení kouření je – 30 % (3).

**KÁVA:** Po přerušení pravidelného pití kávy u pacientů na monoterapii klozapinem (denní dávka 271 +/- 102 mg) došlo k poklesu plazmatické koncentrace klozapinu průměrně o 47 % (rozmezí od 29-79 %, studie na 7 pacientech) (4).

**ZÁNĚT:** Prozánětlivé cytokiny (IL-6, TNF-alfa) mají schopnost inhibovat aktivitu CYP1A2. Změny v plazmatických hladinách klozapinu jsou dokumentovány již od hodnoty CRP nad 5 mg/L. Dávku je doporučeno snížit na polovinu, pokud je hodnota CRP vyšší než 100 mg/L. V případě přítomnosti zánětu či infekce u pacienta je doporučeno změřit plazmatickou hladinu klozapinu a v případě výskytu toxické hladiny adekvátně reagovat vysazením a/nebo snížením dávky (5, 6).

## Farmakokinetika

**Absorpce:** 90-95 % (bez vlivu potravy); systémová BAV: 27-47 % (7), resp. 50-60 % (1) vlivem jaterní metabolisme;  $T_{max}$ : 2,1 hod (7); BCS třída II (8).

**Distribuce:**  $V_d$  1,6 L/kg; vazba na plazmatické bílkoviny 95 %.

**Biotransformace:** majoritně CYP1A2, minoritně CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6; hlavní (20-30 %) aktivní metabolit norklozapin (N-desmetylklozapin) je zodpovědný mj. za nežádoucí účinek hypersalivace (9).

**Exkrece:**  $T_{1/2}$  po jednorázovém podání 7,9 hod,  $T_{1/2}$  po opakovaném podání 14,2 hod; 50 % eliminace močí a 30 % stolicí, jako metabolity. V nezměněné formě se eliminuje ve stopovém množství. Farmakokinetika je lineární (1, 10).



#### Změny farmakokinetiky u obézních pacientů:

Celkový distribuční objem klozapinu u obézních pacientů narůstá se zvyšující se tělesnou hmotností. S délkou trvání obezity se však zpravidla snižuje jeho clearance. V obézní populaci dochází ke snížení aktivity izoform CYP1A2 a CYP3A4, které hrají hlavní roli v metabolismu klozapinu; u dlouhodobě obézních pacientů též klesá míra glomerulární filtrace (10-15). Závěry studií zaměřujících se na korelaci váhy/BMI pacientů s plazmatickou hladinou klozapinu jsou nekonzistentní, vliv životního stylu má v.s. větší vliv než obezita, nicméně v největší dostupné studii byl prokázán i mírný vliv obezity (podrobně viz tabulka č. 1):

Tabulka č. 1: přehled studií zabývajících se korelací váhy/BMI s farmakokinetikou klozapinu:

Studie	Počet subjektů	Dostupné údaje o hmotnosti	Popisovaný vliv hmotnosti na plazmatickou koncentraci klozapinu	Poznámka
Warrings, 2021 (12)	n=71	BMI 28,5±4,9 kg/m <sup>2</sup> (rozmezí 19,7 - 41,9 kg/m <sup>2</sup> )	Neprokázaná korelace.	
Kuzin, 2021 (10)	n=162	BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	Korelace statisticky nevýznamná: koncentrace byly o 18 %, a C/D poměr byl o 21 % vyšší u skupiny s BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> než u kontrolní skupiny	Kontrolní skupina (BMI 20-30 kg/m <sup>2</sup> ) n = 266
Wills, 2021 (15)	N=95	m = 95 (37-176) kg BMI = 31(18-48) kg/m <sup>2</sup> 84 % BMI > 25 kg/m <sup>2</sup> 54 % s BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	Korelace statisticky nevýznamná	Dle výsledků se jeví významnější vliv proměnných závislých na prostředí (adherence, dieta, kouření, lékové interakce) než vliv fyziologických proměnných (věk, pohlaví, váha).
Rostami-Hodjegan, 2004 (16)	n = 4042	m = 80 kg (10.-90. percentil = 60-102 kg)	Korelace statisticky významná: s obezitou stoupá hladina klozapinu, viz níže navržená rovnice	Obezita je dle výsledků této studie považována za faktor, který ovlivňuje hladinu klozapinu spíše mírně na rozdíl od kouření tabákových výrobků.
Diaz, 2018 (17)	n=47	22 mužů, baseline váha průměrně 79,8 kg ±16,3; 25 žen, baseline váha průměrně 68,6 kg ± 10,5	Korelace statisticky významná: Nárůstem hmotnosti pacienta o 1 kg se navýší plazmatická hladina klozapinu o 1,4 %.	Cílem studie bylo zjistit, jak se bude měnit plazmatická hladina klozapinu na stejné dávce u pacientů s váhovým přírůstkem.

V případě obezity se vliv snížené clearance klozapinu zdá být vyšší než vliv většího distribučního objemu, proto dosahují obézní pacienti při stejné dávce vyšších plazmatických hladin klozapinu oproti populaci s normální hmotností (16, 17).

Ze závěrů dostupných studií lze očekávat u této populace spíše nárůst plazmatické hladiny oproti populaci s normální hmotností. Ve studii Rostami-Hodjegan et al. (2004) byl navržen výpočet prediktivní plazmatické koncentrace klozapinu v závislosti na dávce, individuální metabolické aktivitě, věku a hmotnosti (viz vzorec 1). Za každých 10 kg stoupala hladina o 5 %. Ze závěru studie vyplynulo, že zmiňované kovariáty vysvětlují 48 % interindividuální variability v plazmatické koncentraci klozapinu (16).



Česká odborná společnost klinické farmacie  
Pracovní skupina  
**farmakoterapie u obézních pacientů**



Vzorec 1: výpočet prediktivní plazmatické hladiny klozapinu na základě známých kovariát (16):

$$\log_{10}(C) = 0,811 \log_{10}(D) + 0,332(MR) + 69,42 \times 10^{-3}(sex) + 2,263 \times 10^{-3}(age) + 1,976 \times 10^{-3}(weigh) - 0,171(smoking\ habit) - 3,180$$

MR = metabolic ratio = koncentrace klozapin/norklozapin (hodnotí individuální metabolickou kapacitu pro klozapin)

D = dávka (mg/den)

Sex = M(0) nebo F(1)

Age = věk (roky)

Weigh = hmotnost (kg)

Smoking habit = nekuřák (0) nebo kuřák (1)

Diaz et al. (2018) analyzoval 424 hladin klozapinu u 47 pacientů (22 mužů, baseline váha průměrně 79,8 kg ± 16,3; 25 žen, baseline váha průměrně 68,6 kg ± 10,5). Hladiny byly nabírány každé 2 týdny po dobu 12-ti týdnů, v průběhu kterých pacienti přibrali průměrně o 1,8 kg ± 6,3 (muži) a 3,0 kg ± 6,5 (ženy). Po korekci hladin na pohlaví a kuřácký status ze studie vyplynulo, že s nárůstem hmotnosti pacienta o 1 kg se navýší plazmatická hladina klozapinu o 1,4 %, což může hrát roli zejména u pacientů s extrémní hmotností, kteří ve studii ovšem zahrnuti nebyli, a dále že nárůst objemu tukové tkáně (počítáno podle rovnice dle Gomeze-Ambrosiho) (25) o 1 % zvyšuje plazmatickou koncentraci klozapinu o 5,4 % u žen a o 1,4 % u mužů (17).

#### Klinický dopad:

Při výskytu vyšších plazmatických koncentrací klozapinu může u pacientů narůstat riziko jeho toxicity, zejména riziko výskytu nežádoucích účinků závislých na dávce a na rychlé titraci (hypotenze, tachykardie, epiparoxysmus, sedace, neutropenie aj.) (1). Jelikož je klozapin léčivo s výraznými nežádoucími metabolickými účinky, vlivem jeho podávání u velké části pacientů dojde k nárůstu hmotnosti, v důsledku čehož současně vzrostou dle dostupných údajů i jeho plazmatické koncentrace.



#### Změny absorpce po bariatrické operaci:

Dle závěru studie Seaman et al. (2005) bylo na základě in vitro modelu disoluce odhadnuto, že po bariatrické zákroku (Roux-en-Y gastric bypass) se sníží míra absorpce klozapinu z 54 na 43 % (18). Teoretické předpoklady a zkušenosti s jinými léčivy však naznačují, že díky vysokému podílu jaterního first-pass efektu na presystémové eliminaci klozapinu, který je tímto typem zákroku podstatně zredukován, by mohlo dojít po zákroku naopak ke zvýšení plazmatické koncentrace klozapinu při stejné dávce (7, 19, 20). V jediné publikované kazuistice s podáváním klozapinu po gastrickém bypassu (bez označení typu) bylo nutno dávku klozapinu navýšit vzhledem k dekompenzaci schizoafektivní poruchy, nicméně pacient měl v medikaci i interagující medikaci (21). Spolehlivé údaje o změnách plazmatické koncentrace klozapinu po bariatrickém zákroku na větším souboru pacientů tedy nejsou k dispozici.



#### Vliv na tělesnou hmotnost

Klozapin je léčivo s výraznými metabolickými nežádoucími účinky. Ve srovnání s typickými antipsychotiky dochází k rychlejšímu nárůstu hmotnosti a větší procento pacientů přesáhne BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> (22). Průměrný nárůst hmotnosti u pacienta užívajícího klozapin více než 6 týdnů je 2-3 kg (23, 24), individuální nárůst však může být i vyšší.

## Dávkování u obézních

V roce 2022 bylo kolektivem de Leon publikováno nové doporučení pro individuální titraci klozapinu mimo jiné i pro evropskou populaci pacientů s obezitou a neobézní. Dávka je počítána na základě osobních charakteristik pacienta (pohlaví, status kuřák/nekuřák, etnicita, hodnota CRP, souběžně podáváná medikace, obezita) a cílové terapeutické dávkování je pro různé skupiny pacientů rozdílné (tabula 1). U obézních pacientů je vhodné titrovat na nižší terapeutické dávky než u populace neobézních (100-200 mg/den vs. 250-400 mg/den), zdá se, že u pacientů s BMI > 29 kg/m<sup>2</sup> je rychlost metabolizace klozapinu zhruba poloviční (viz tabulka č. 2) (2).

Tabulka č. 2: doporučené cílové terapeutické dávky klozapinu pro 6 skupin pacientů (2):

Skupina pacientů	Cílové terapeutické dávky*
Původem z Asie nebo původní obyvatelé Ameriky s pomalým metabolismem, případně obézní nebo s valproátem/kontrazeptivy	75 -150 mg/den
Původem z Asie nebo původní obyvatelé Ameriky s normálním metabolismem	175-300 mg/den
Původem z Evropy nebo ze západní Asie s pomalým metabolismem, případně obézní nebo s valproátem/kontrazeptivy	100-200 mg/den
Původem z Evropy nebo ze západní Asie s normálním metabolismem	250-400 mg/den
Původem z USA mimo asijské etnikum či původní obyvatelé Ameriky s pomalým metabolismem, případně obézní nebo s valproátem/kontrazeptivy	150-300 mg/den
Původem z USA mimo asijské etnikum či původní obyvatelé Ameriky s normálním metabolismem	300-600 mg/den

\* Významný je i vliv pohlaví a kuřácký status. Spodní hranice cílového dávkovacího rozmezí je typicky doporučována pro ženy – nekuřačky a horní hranice pro muže – kuřáky.

Vždy je však vhodné plazmatickou koncentraci ověřit odběrem plazmatické hladiny, zejména u pacientů s BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>.



### Dávkování po provedení bariatrického výkonu:

Nejvhodnějším postupem se jeví již před začátkem přípravy na zákrok (před nasazením diety) stanovit účinnou a tolerovanou hladinu klozapinu a dále se snažit (během dietní fáze před zákrokem a po zákroku) za pomoci kontrolních odběrů této plazmatické hladiny opět dosáhnout úpravou dávky (26).



### Terapeutické alternativy:

Klozapin je velmi účinné antipsychotikum určené k terapii rezistentních stavů a jako takové nemá terapeutickou alternativu (1, 27). V praxi lze jeho účinek částečně nebo dočasně nahradit olanzapinem (skupina MARTA), který má nejpodobnější receptorový profil. Často je nutné klozapin nahradit kombinací olanzapinu a dalšího účinného antipsychotika (haloperidol, risperidon, amisuprid).



## Poznámky:



### ⊖ Terapeutické monitorování léčiv (TDM):

Za terapeutickou hladinu klozapinu je považována údolní koncentrace 350 až 600 ng/ml (doporučený čas odběru před ranní medikací), za rizikovou hodnotu je považováno 1000 ng/ml (26). Obecně je vhodné u populace obézních pacientů (zejm. obezita 2. a 3. stupně) a při změnách tělesné hmotnosti monitorovat plazmatické hladiny klozapinu, tento postup je podporován odbornými doporučeními i u populace s normální hmotností (27).

## Literatura:

1. Platná SPC uváděných přípravků.
2. de Leon J, Schoretsanitis G, Smith RL, Molden E, Solismaa A, Seppälä N, et al. An International Adult Guideline for Making Clozapine Titration Safer by Using Six Ancestry-Based Personalized Dosing Titrations, CRP, and Clozapine Levels. *Pharmacopsychiatry*. 2022;55(2):73-86.
3. De Leon J, Sanz EJ, De Las Cuevas C. Data From the World Health Organization's Pharmacovigilance Database Supports the Prominent Role of Pneumonia in Mortality Associated With Clozapine Adverse Drug Reactions. *Schizophr Bull*. 462020. p. 1-3.
4. Carrillo JA, Herraiz AG, Ramos SI, Benítez J. Effects of caffeine withdrawal from the diet on the metabolism of clozapine in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18(4):311-6.
5. Hefner G, Shams ME, Unterecker S, Falter T, Hiemke C. Inflammation and psychotropic drugs: the relationship between C-reactive protein and antipsychotic drug levels. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(9):1695-705.
6. Švancer P, Kopeček M. Přehled farmakokinetických faktorů ovlivňujících sérové koncentrace klozapinu a vlastní pozorování. *PSYCHIATRIE*. 2019;23(2).
7. Byerly MJ, DeVane CL. Pharmacokinetics of Clozapine and Risperidone: A Review of Recent Literature. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1996;16(2).
8. Dias SBT, Nascimento TG, Santos AFO et al. Polymorphic characterization and compatibility study of clozapine: implications on its stability and some biopharmaceutics properties. *J Therm Anal Calorim* 120, 795–805 (2015). <https://doi.org/10.1007/s10973-014-4142-3>
9. Ishikawa S, Kobayashi M, Hashimoto N, Mikami H, Tanimura A, Narumi K, et al. Association Between N-Desmethylclozapine and Clozapine-Induced Sialorrhea: Involvement of Increased Nocturnal Salivary Secretion via Muscarinic Receptors by N-Desmethylclozapine. *J Pharmacol Exp Ther*. 2020;375(2):376-84.
10. Freudenreich O, McEvoy J. Guidelines for prescribing clozapine in schizophrenia Up To Date2022 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/guidelines-for-prescribing-clozapine-in-schizophrenia>].
11. Kuzin M, Haen E, Hiemke C, Bochon B, Bochon K, Gründer G, et al. Body mass index as a determinant of clozapine plasma concentrations: A pharmacokinetic-based hypothesis. *J Psychopharmacol*. 2021;35(3):273-8.
12. Pilková A, Hartinger MJ. Změny farmakokinetiky lečiv u obezních pacientů. *Vnitřní lékařství*. 2020;66(8):465-71.
13. Warrings B, Samanski L, Deckert J, Unterecker S, Scherf-Clavel M. Impact of Body Mass Index on Serum Concentrations of Antidepressants and Antipsychotics. *Ther Drug Monit*. 2021;43(2):286-91.
14. Brill MJ, Diepstraten J, van Rongen A, van Kralingen S, van den Anker JN, Knibbe CA. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(5):277-304.
15. Zarezadeh M, Saedisomeolia A, Shekarabi M, Khorshidi M, Emami MR, Müller DJ. The effect of obesity, macronutrients, fasting and nutritional status on drug-metabolizing cytochrome P450s: a systematic review of current evidence on human studies. *Eur J Nutr*. 2021;60(6):2905-21.
16. Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP, Lennard MS, Tucker GT, Flanagan RJ. Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(1):70-8.
17. Diaz FJ, Josiassen RC, de Leon J. The Effect of Body Weight Changes on Total Plasma Clozapine Concentrations Determined by Applying a Statistical Model to the Data From a Double-Blind Trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2018;38(5):442-6.
18. Seaman JS, Bowers SP, Dixon P, Schindler L. Dissolution of common psychiatric medications in a Roux-en-Y gastric bypass model. *Psychosomatics*. 2005;46(3):250-3.
19. Coughlin JW, Steffen KJ, Sockalingam S, Mitchell JE. Psychotropic Medications in Metabolic and Bariatric Surgery: Research Updates and Clinical Considerations. *Curr Psychiatry Rep*. 2022;24(1):89-98.
20. Roerig JL, Steffen K. Psychopharmacology and Bariatric Surgery. *Eur Eat Disord Rev*. 2015;23(6):463-9.
21. Kaltounis J, De Leon OA. Intravenous valproate treatment of severe manic symptoms after gastric bypass surgery: a case report. *Psychosomatics*. 41. England2000. p. 454-6.
22. Covell NH, Weissman EM, Essock SM. Weight gain with clozapine compared to first generation antipsychotic medications. *Schizophr Bull*. 2004;30(2):229-40.



Česká odborná společnost klinické farmacie  
Pracovní skupina  
**farmakoterapie u obézních pacientů**



23. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10202):939-51.
24. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumuham A, Hindley G, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(1):64-77.
25. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Catalán V, Rodríguez A, Galofré JC, Escalada J, et al. Clinical Usefulness of a New Equation for Estimating Body Fat. *Diabetes Care*. 2012;35(2):383-8.
26. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(1-02):9-62.
27. Raboch J, Uhlíková P, Hellerová P, Anders M, Šusta M. PSYCHIATRIE: Doporučené postupy psychiatrické péče IV. Raboch J, editor. Praha: Psychiatrická společnost ČLS JEP; 2014.

**Tento text byl podroben recenzi členů Pracovní skupiny pro farmakoterapii obézních pacientů ČOSKF a akademických pracovníků Farmakologického ústavu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze.**

Vypracoval(a): PharmDr. Ivana Tašková

Datum: 9. 8. 2022