

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **GEN-CLOZAPINE**

Comprimés de clozapine

25 mg, 50 mg, 100 mg et 200 mg

Norme pharmaceutique : Norme Mylan

Suspension orale de clozapine

50 mg/ml

Agent antipsychotique

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision : Le 16 avril 2019

Numéro de contrôle : 226604

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENT SOMMAIRE SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS.....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
EFFETS INDÉSIRABLES.....	23
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	29
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	30
SURDOSAGE.....	34
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	35
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	36
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	36
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	38
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	38
ESSAIS CLINIQUES.....	39
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	45
TOXICOLOGIE.....	46
RÉFÉRENCES.....	55
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	60

Pr GEN-CLOPAZINE

Comprimés de clozapine

25 mg, 50 mg, 100 mg et 200 mg

Norme pharmaceutique : Norme Mylan

Suspension orale de clozapine

50 mg/ml

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENT SOMMAIRE SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation/teneur	Tout les Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés; 25 mg, 50 mg, 100 mg and 200 mg. Suspension orale 50 mg/ml	Comprimés : dioxyde de silicone colloïdal, amidon de maïs, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone et talc. Suspension orale : glycérol, solution d'acide chlorhydrique, povidone, eau purifiée, solution hydroxyde de sodium, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, parahydroxybenzoate de méthyle sodique, parahydroxybenzoate de propyle sodique, sorbitol liquide et gomme de xanthane.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

GEN-CLOZAPINE (clozapine) est indiqué dans le traitement symptomatique de la schizophrénie réfractaire. Au cours d'essais cliniques contrôlés, on a constaté que la clozapine améliore à la fois les symptômes positifs et les symptômes négatifs.

En raison du risque important d'agranulocytose et de crises convulsives lié à son utilisation, la clozapine doit être réservée aux patients qui manifestent une résistance ou une intolérance aux médicaments antipsychotiques traditionnels. La résistance se définit comme l'absence de réponse clinique satisfaisante, malgré un traitement selon les règles d'au moins deux médicaments antipsychotiques commercialisés appartenant à différentes classes chimiques. L'intolérance se définit comme l'incapacité à acquérir des bienfaits adéquats à l'aide de médicaments antipsychotiques classiques, à cause d'effets indésirables intolérables limitant les doses.

En raison du risque significatif d'agranulocytose et de crises convulsives, événements auxquels les patients sont constamment exposés au cours du traitement, il faut d'ordinaire éviter le traitement prolongé pour les patients ne manifestant pas de réponse clinique acceptable à la clozapine. De plus, il faut périodiquement réévaluer le besoin de poursuivre le traitement chez les patients qui présentent une réponse clinique favorable.

La clozapine ne peut être utilisée qu'avec une garantie d'analyses hématologiques régulières, comme l'expliquent les rubriques **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

GEN-CLOZAPINE n'est disponible que par l'intermédiaire d'un système de distribution GenCAR^{MC} qui assure : des analyses hématologiques hebdomadaires, aux deux semaines ou aux quatre semaines avant que ne soit livrée la provision de GEN-CLOZAPINE pour la période suivante (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Les exigences sont les suivantes :

- l'inscription du patient, du lieu où il se situe, des coordonnées du médecin traitant, du laboratoire d'examen et de la pharmacie dans le système GenCAR^{MC}.
- l'entretien d'une base de données nationale propre à Mylan Pharmaceuticals ULC qui permet le suivi des résultats hématologiques de tous les patients traités avec GEN-CLOZAPINE et renseigne rapidement le médecin traitant, le pharmacien ou la pharmacie (dans les 24 heures suivant la réception du résultat des analyses hématologiques).
- la possibilité d'identifier les patients dont l'état a été déclaré « non admissible à la reprise » (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Pour cela, Mylan Pharmaceuticals ULC doit à la fois fournir aux, et obtenir de, tous les autres fournisseurs* autorisés de clozapine,

* Un « fournisseur autorisé » est un fabricant détenteur d'un Avis de conformité valable pour la clozapine.

les données relatives à l'état de non admissibilité à la reprise et au statut hématologique pour tous les patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Mylan Pharmaceuticals ULC doit pouvoir fournir cette information dans les 24 heures suivant la réception d'une demande écrite.

Les médecins ne doivent pas prescrire GEN-CLOZAPINE tant qu'ils n'ont pas vérifié les données relatives à l'état de non admissibilité à la reprise et au statut hématologique du patient.

Pour que le système de distribution soit efficace, les médecins traitants doivent s'assurer que les analyses hématologiques sont réalisées à la fréquence requise (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**) et que des dispositions sont prises pour que les résultats hématologiques soient envoyés à GenCAR^{MC}. Les médecins peuvent obtenir de plus amples renseignements au sujet du système de distribution GenCAR^{MC} en appelant un numéro de téléphone sans frais (1-866-501-3338).

Autres réseaux de surveillance et de distribution

Entre 1991 et 2003, un seul et unique fabricant distribuait la clozapine et les patients étaient suivis par le système de registre et de distribution de ce fabricant. L'introduction de la clozapine provenant d'autres fabricants a donné lieu à l'établissement de systèmes de registre et de distribution propres à chaque fabricant.

Afin d'assurer l'utilisation sécuritaire et le suivi continu de tous les patients qui prennent de la clozapine, le médecin doit avoir obtenu le consentement du patient pour le partage éventuel des données hématologiques et d'autres données de sécurité entre les divers registres de clozapine.

Les patients ne peuvent pas être transférés d'une marque de clozapine à une autre sans compléter un nouveau formulaire d'inscription du patient, particulier à chaque registre, signé par le médecin traitant.

Si un patient est transféré d'une marque de clozapine à une autre, la fréquence du suivi hématologique peut rester telle quelle, à moins qu'un changement ne soit indiqué du point de vue clinique.

Patients âgés de 60 ans ou plus : Voir l'encadré Mises en garde et précautions importantes sous **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et Populations particulières.

GEN-CLOZAPINE doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, Considérations posologiques pour les populations particulières)

Pédiatrie (< 18 ans) : Aucune étude n'a été menée chez des enfants. L'innocuité et l'efficacité de GEN-CLOZAPINE chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. GEN-CLOZAPINE n'est pas indiqué chez les enfants et son utilisation n'est pas recommandée.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients présentant une hypersensibilité à la clozapine ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de GEN-CLOZAPINE. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

- Les patients qui présentent des troubles myéloprolifératifs, ou des antécédents d'agranulocytose toxique ou idiosyncrasique ou encore de granulocytopenie grave (sauf si ces dernières ont été provoquées par une chimiothérapie antérieure). [La clozapine ne doit pas être utilisée en concomitance avec d'autres substances connues pour supprimer la fonction médullaire.]
 - Les patients présentant d'une affection hépatique active associée à des nausées, de l'anorexie ou à un ictère; d'une maladie du foie évolutive; ou d'une insuffisance hépatique.
 - GEN-CLOZAPINE est également contre-indiqué chez les patients incapables de subir des analyses sanguines.

Sont incluses dans les contre-indications, une dépression grave du système nerveux central ou des états comateux, une néphropathie ou une cardiopathie (p. ex., une myocardite) graves, un iléus paralytique, une épilepsie non maîtrisée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Patients âgés atteints de démence

Les patients âgés atteints de démence qui sont traités par un antipsychotique atypique courent un risque accru de décès comparativement à ceux qui reçoivent un placebo. Des analyses de 13 essais contrôlés par placebo portant sur différents antipsychotiques atypiques (durée modale de 10 semaines) ont révélé que ces patients présentaient un risque de mortalité 1,6 fois supérieur au sein des groupes recevant le médicament à l'étude. Bien que les causes de mortalité étaient variées, la majorité d'entre elles étaient d'origine cardiovasculaire (p. ex., insuffisance cardiaque et mort subite) ou infectieuse (p. ex., pneumonie). Clozapine n'a pas fait l'objet d'études chez des patients âgés atteints de démence, c'est pourquoi aucune donnée semblable n'a été incluse dans l'analyse.

GEN-CLOZAPINE (clozapine) n'est pas indiqué chez les personnes âgées atteintes de démence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

AGRANULOCYTOSE

EN RAISON DU RISQUE IMPORTANT DE GRANULOCYTOPÉNIE ET D'AGRANULOCYTOSE, RÉACTIONS INDÉSIRABLES POUVANT MENACER LA VIE DU PATIENT (VOIR CI-DESSOUS), GEN-CLOZAPINE (CLOZAPINE) DOIT ÊTRE RÉSERVÉ AU TRAITEMENT DES SCHIZOPHRÈNES CHEZ QUI UN TRAITEMENT APPROPRIÉ PAR

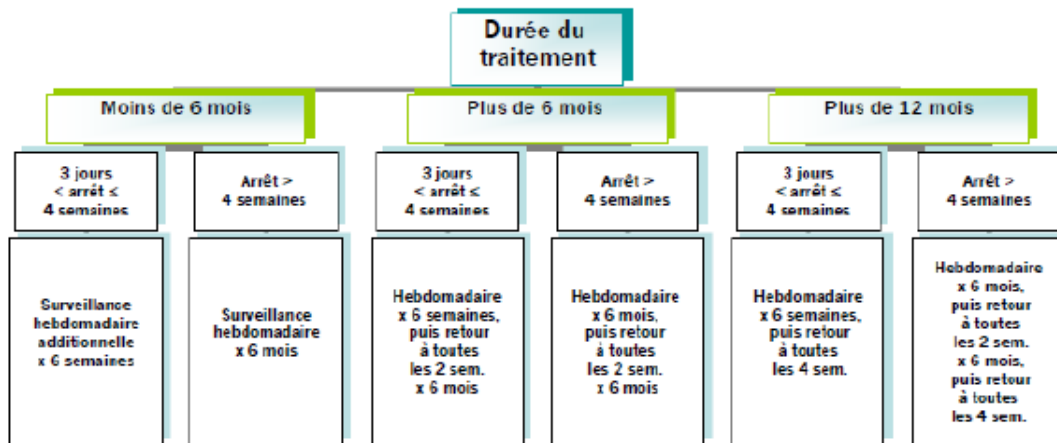
LES ANTIPSYCHOTIQUES CLASSIQUES S'EST AVÉRÉ UN ÉCHEC, SOIT À CAUSE D'UN MANQUE D'EFFICACITÉ OU D'UNE INCAPACITÉ À ATTEINDRE UNE DOSE EFFICACE DUE AUX EFFETS SECONDAIRES INTOLÉRABLES.

LE TRAITEMENT À LA CLOZAPINE NE PEUT ÊTRE AMORCÉ QUE CHEZ DES PATIENTS PRÉSENTANT UN NOMBRE DE GLOBULES BLANCS (GB) NORMAL ET UNE FORMULE LEUCOCYTAIRE NORMALE. ENSUITE, UNE NUMÉRATION LEUCOCYTAIRE (GLOBULES BLANCS) ET UNE FORMULE LEUCOCYTAIRE (DIFFÉRENTIEL) DOIVENT ÊTRE RÉALISÉES AU MOINS UNE FOIS PAR SEMAINE PENDANT LES 26 PREMIÈRES SEMAINES DE TRAITEMENT PAR LA CLOZAPINE. PAR LA SUITE, SI DES VALEURS ACCEPTABLES DE GLOBULES BLANCS (GB) ET DE NEUTROPHILES (NEUTRO) ($GB \geq 3500/MM^3$ ET $NEUTRO \geq 2000/MM^3$) ONT ÉTÉ MAINTENUES PENDANT LES 26 PREMIÈRES SEMAINES DE THÉRAPIE CONTINUE, LE NOMBRE DE GB ET LE DIFFÉRENTIEL PEUVENT ÊTRE EFFECTUÉS AU MOINS À INTERVALLES DE DEUX SEMAINES POUR LES 26 PROCHAINES SEMAINES. PAR LA SUITE, SI DES VALEURS ACCEPTABLES DE GLOBULES BLANCS (GB) ET DE NEUTROPHILES (NEUTRO) ($GB \geq 3500/MM^3$ ET $NEUTRO \geq 2000/MM^3$) ONT ÉTÉ MAINTENUES TOUT AU LONG DE LA DEUXIÈME PÉRIODE DE 26 SEMAINES DE THÉRAPIE CONTINUE, LE NOMBRE DE GB ET LE DIFFÉRENTIEL PEUVENT ÊTRE EFFECTUÉS AU MOINS À INTERVALLES DE QUATRE SEMAINES TOUT AU LONG DU TRAITEMENT.

LA TRANSITION D'UNE ANALYSE HEBDOMADAIRE À « AUX DEUX SEMAINES » OU D'UNE ANALYSE « AUX DEUX SEMAINES » À « AUX QUATRE SEMAINES » DOIT ÊTRE ÉVALUÉE SUR UNE BASE INDIVIDUELLE POUR CHAQUE PATIENT APRÈS 26 ET 52 SEMAINES DE TRAITEMENT, RESPECTIVEMENT. CETTE DÉCISION DOIT ÊTRE FONDÉE SUR LE PROFIL HÉMATOLOGIQUE DU PATIENT AU COURS DES PREMIÈRES 26 OU 52 SEMAINES DE THÉRAPIE (SELON LE CAS), AINSI QUE SUR LE JUGEMENT CLINIQUE DU MÉDECIN TRAITANT CONJUGUÉ, S'IL OU ELLE LE JUGE OPPORTUN, À L'AVIS D'UN HÉMATOLOGUE CONSULTANT, ET SUR LA VOLONTÉ DU PATIENT À POURSUIVRE SES SUIVIS HÉMATOLOGIQUES À UNE FRÉQUENCE DONNÉE. PAR AILLEURS, L'ÉVALUATION CLINIQUE DOIT PRENDRE EN COMPTE DES FACTEURS QUI PLACERAIENT LE PATIENT DANS UN GROUPE À RISQUE PLUS ÉLEVÉ.

LES SUIVIS HÉMATOLOGIQUES DOIVENT CONTINUER TANT ET AUSSI LONGTEMPS QUE LE PATIENT PREND LE MÉDICAMENT. LA FRÉQUENCE DES SUIVIS N'A PAS À ÊTRE MODIFIÉE SI LA THÉRAPIE EST INTERROMPUE PENDANT 3 JOURS OU MOINS. CEPENDANT, LES ANALYSES HÉMATOLOGIQUES DEVRAIENT REPREDRE SUR UNE BASE HEBDOMADAIRE PENDANT 6 SEMAINES ADDITIONNELLES SI LA THÉRAPIE EST INTERROMPUE PENDANT PLUS DE 3 JOURS (VOIR FIGURE 1). DE PLUS, LE SUIVI HÉMATOLOGIQUE DEVRAIT REPREDRE AU MOINS HEBDOMADAIREMENT POUR UNE PÉRIODE DE 4 SEMAINES SUITE À L'ARRÊT DE LA THÉRAPIE AVEC CLOZAPINE, SANS ÉGARD À LA CAUSE DE CET ARRÊT.

Figure 1 : Rétablissement de la fréquence de la surveillance après un arrêt de traitement



GEN-CLOZAPINE N'EST DISPONIBLE QUE PAR L'INTERMÉDIAIRE D'UN SYSTÈME DE DISTRIBUTION (GENCAR^{MC}) QUI EXIGE DES ANALYSES HÉMATOLOGIQUES HEBDOMADAIRES, AUX DEUX SEMAINES OU AUX QUATRE SEMAINES AVANT QUE NE SOIT LIVRÉE LA PROVISION DE GEN-CLOZAPINE POUR LA PÉRIODE SUIVANTE (VOIR INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

On a démontré que la granulocytopénie (définie comme un nombre de granulocytes inférieur à $1,5 \times 10^9 / L$) et l'agranulocytose (définie comme un nombre de granulocytes inférieur à $0,5 \times 10^9 / L$, y compris les polynucléaires neutrophiles + granulocytes neutrophiles non segmentés à noyau incurvé) peuvent survenir en association avec l'utilisation de clozapine, dans une proportion d'environ 3 % et 0,7 %, respectivement. Ces incidences découlent de données post-commercialisation du mois de juin 1993, portant sur plus de 60 000 patients traités par la clozapine aux États-Unis, au Canada et au Royaume-Uni pendant une période pouvant aller jusqu'à 3 ans. Environ 88 % des cas d'agranulocytose sont survenus durant les 26 premières semaines de traitement.

En date du 31 décembre 1989, on rapportait un taux de mortalité de 32 % en raison d'agranulocytose liée à l'utilisation de clozapine. Toutefois, plus de la moitié de ces décès sont antérieurs à 1977, année où on a reconnu le risque d'agranulocytose et le besoin de suivi systématique de l'hémogramme. De février 1990 au 21 août 1997, on a signalé 585 nouveaux cas d'agranulocytose parmi quelque 150 409 patients traités à la clozapine aux États-Unis, 19 (3,2 %) de ces cas ont eu une issue fatale.

Généralement, les décès liés à la granulocytopénie ou à l'agranulocytose provoqués par la clozapine découlent d'infections dues à une immunodéficience.

Par conséquent, il faut conseiller aux patients de signaler immédiatement l'apparition de léthargie, faiblesse, fièvre, mal de gorge, troubles pseudogrippaux ou de tout autre signe d'infection.

Tous les patients doivent être passés en revue pour s'assurer qu'ils ne présentent pas d'antécédents de neutropénie ou d'agranulocytose provoquée par la clozapine (c'est-à-dire qu'ils ne figurent pas dans les bases de données des patients dont l'état est « non admissible à la reprise » du médicament selon les bases de données des fournisseurs autorisés de clozapine actuels).

Le traitement avec GEN-CLOZAPINE doit être entamé et effectué selon les lignes directrices suivantes :

- Le traitement ne doit pas être entamé si le nombre de GB est inférieur à $3,5 \times 10^9/L$ et/ou le nombre des neutros est inférieur à $2,0 \times 10^9/L$, ou si le patient présente des antécédents de troubles myéloprolifératifs, ou d'agranulocytose toxique ou idiosyncrasique, ou de granulocytopénie grave (à l'exception de la granulocytopénie ou de l'agranulocytose provoquée par une chimiothérapie antérieure).
- Indépendamment de la fréquence du suivi hématologique (hebdomadaire, aux deux semaines ou aux quatre semaines), les patients devraient être évalués immédiatement et leur GB et formule leucocytaires vérifiés au moins **deux fois par semaine**, si, une fois que le traitement est initié :
 - i) le nombre total de GB diminue et se situe entre $2,0 \times 10^9/L$ et $3,5 \times 10^9/L$,
 - ii) le décompte des neutros diminue et se situe entre $1,5 \times 10^9/L$ et $2,0 \times 10^9/L$,
 - iii) on enregistre, au cours des quatre dernières semaines de traitement, une ou plusieurs chutes du nombre des GB totalisant $3,0 \times 10^9/L$ ou plus et que ce chiffre atteint une valeur inférieure à $4,0 \times 10^9/L$,
 - iv) on enregistre, au cours des quatre dernières semaines, une ou plusieurs chutes du décompte des neutros totalisant $1,5 \times 10^9/L$ ou plus et que ce chiffre atteint une valeur inférieure à $2,5 \times 10^9/L$,et/ou
 - v) le patient présente des symptômes qui ressemblent à ceux d'une grippe ou tout autre symptôme suggérant une infection.

Si le nombre total des GB diminue en-deçà de $2,0 \times 10^9 / L$ ou si le décompte des neutros diminue en-deçà de $1,5 \times 10^9 / L$, il faut immédiatement cesser le traitement par GEN-CLOZAPINE et surveiller le patient de près. LE PATIENT DOIT RECEVOIR LE STATUT DE PATIENT DONT L'ÉTAT EST « NON ADMISSIBLE À LA REPRISE » DU MÉDICAMENT DÈS QU'ON OBSERVE UNE DIMINUTION DU NOMBRE DE GB ET DE NEUTROPHILES ET NE DOIT PAS REPRENDRE LE TRAITEMENT PAR GEN-CLOZAPINE. Il faut prêter une attention particulière aux symptômes pseudo grippaux ou à tout autre symptôme suggérant une infection. Si le nombre de GB continue à diminuer et devient inférieur à $1,0 \times 10^9/L$, ou si le nombre des neutros est inférieur à $0,5 \times 10^9/L$, il est recommandé d'isoler le patient et de le surveiller de près pour que le médecin puisse déceler tout signe d'infection. Si une infection se développe, il faut effectuer des cultures appropriées et instaurer une antibiothérapie adéquate.

L'apparition de granulocytopénie ou d'agranulocytose ne semble pas liée à la dose administrée, pas plus que la durée du traitement n'est un facteur prédictif. Environ 88 % des cas signalés sont apparus au cours des 26 premières semaines de traitement; cependant, d'autres cas sont survenus après plusieurs années d'utilisation de la clozapine. L'incidence de neutropénie et d'agranulocytose liées à l'emploi de clozapine augmente avec l'âge. Selon les résultats obtenus

aux États-Unis (chez environ 58 000 patients en juin 1993), l'incidence de l'agranulocytose chez les personnes de plus de 50 ans serait 2 à 3 fois plus élevée que son incidence chez l'ensemble des patients traités par la clozapine.

De plus, les sujets ayant manifesté des réactions hématopoiétiques à d'autres médicaments peuvent également être prédisposés à de telles réactions lorsqu'ils reçoivent de la clozapine. Aux États-Unis, le nombre de patients de descendance juive qui ont été atteints d'agranulocytose est anormalement élevé en comparaison de la proportion globale des patients qui ont été exposés au médicament avant sa mise en marché.

Enfin, l'apparition d'agranulocytose associée à d'autres antipsychotiques est relativement plus fréquente chez les patients cachectiques ou présentant une affection sous-jacente grave.

Généralités

En raison du risque important d'agranulocytose et de convulsions, manifestations auxquelles les patients sont exposés de façon constante au cours du traitement, il faut généralement éviter de prolonger l'administration de GEN-CLOZAPINE (clozapine) chez les patients qui ne présentent pas la réponse clinique désirée. En outre, il convient de réévaluer périodiquement la nécessité de poursuivre le traitement chez les patients qui présentent une réponse clinique adéquate.

Fièvre : Les patients qui suivent un traitement par GEN-CLOZAPINE présentent parfois des élévations passagères de température au-dessus de 38°C (100,4°F); ces dernières se manifestent le plus souvent au cours des trois premières semaines du traitement. La fièvre est bénigne et transitoire, en général, mais s'accompagne parfois d'une hausse ou d'une baisse du nombre des leucocytes.

En cas de fièvre, par conséquent, il convient d'évaluer soigneusement l'état du malade afin d'éliminer la possibilité d'un processus infectieux sous-jacent ou d'une dyscrasie sanguine. En présence d'une fièvre élevée, il faut envisager l'apparition possible du syndrome malin des neuroleptiques (voir **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS**). Si le diagnostic de syndrome malin des neuroleptiques est confirmé, on doit immédiatement mettre fin au traitement par GEN-CLOZAPINE et prendre les mesures qui s'imposent sur le plan médical.

Une fièvre inexplicquée est l'un des symptômes pouvant accompagner la myocardite (voir **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS-Cardiovasculaire**).

Altération des fonctions cognitives et motrices : En raison de sa capacité potentielle de provoquer une sédation initiale, GEN-CLOZAPINE peut altérer les facultés mentales ou physiques, ou les deux, en particulier au cours des premiers jours de traitement. Il faut observer rigoureusement la recommandation concernant l'augmentation graduelle de la posologie et mettre les patients en garde contre les activités exigeant de la vigilance (p. ex., conduire une voiture, faire fonctionner une machine, nager, grimper, etc.). (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**)

Activité anticholinergique : GEN-CLOZAPINE exerce de puissants effets anticholinergiques qui peuvent entraîner des effets indésirables sur tout l'organisme. Il faut donc faire preuve d'une grande prudence lorsqu'on administre ce médicament aux patients atteints d'une hypertrophie de la prostate, d'un glaucome à angle fermé ou d'un iléus paralytique. Probablement en raison de ses

propriétés anticholinergiques, GEN-CLOZAPINE a été associé à un dysfonctionnement du péristaltisme intestinal d'intensité variable, allant de la constipation à l'obstruction intestinale au fécalome et à l'iléus paralytique. De rares cas se sont révélés fatals.

Un soin particulier est nécessaire chez les patients qui reçoivent des médicaments concomitants reconnus pour causer de la constipation (particulièrement ceux ayant des propriétés anticholinergiques tels que certains antipsychotiques, les antidépresseurs et les traitements antiparkinsoniens), ont des antécédents de maladie du colon ou des antécédents de chirurgie abdominale inférieure, car ils peuvent aggraver la situation. Il est essentiel que la constipation soit reconnue et traitée activement.

Effets de rebond/de retrait : S'il est nécessaire de mettre fin subitement au traitement par GEN-CLOZAPINE (p. ex., en cas de leucopénie), on doit assurer un suivi étroit du patient visant à déceler tout signe de récurrence des symptômes psychotiques ou de symptômes liés au rebond cholinergique, tels que la sudation profuse, les céphalées, les nausées, les vomissements et la diarrhée.

Cardiovasculaire **CARDIOTOXICITÉ**

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS EN MATIÈRE D'INNOCUITÉ CONCERNANT DIVERSES MANIFESTATIONS CARDIOVASCULAIRES SIGNALÉES CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS PAR LA CLOZAPINE :

TOXICITÉ CARDIOVASCULAIRE :

L'analyse des bases de données sur l'innocuité suggère que l'utilisation de la clozapine est associée à une hausse du risque de myocardite, surtout, durant le premier mois de thérapie. La myocardite a été signalée chez des patients de 19 ans et plus, à des doses respectant la fourchette posologique approuvée et durant la phase d'ajustement de la dose (titration) de clozapine. Au Canada, on a signalé 9 cas de myocardite. Parmi ces derniers, trois se sont avérés mortels. Étant donné les quelques 15 600 patients canadiens traités par la clozapine en date du mois d'août 2001, cela représente une incidence évaluée à 0,06 % pour tous les rapports de myocardite (soit 1/1667 patients) et à 0,02 % pour les décès attribuables à la myocardite (soit 1/5200).

On a également signalé des cas de péricardite, d'épanchement péricardique et de cardiomyopathie liés à la prise de clozapine, ainsi que des cas d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde et d'insuffisance mitrale. Ces troubles ont parfois été mortels.

Chez les patients qui développent une tachycardie persistante au repos, accompagnée d'autres signes et symptômes d'insuffisance cardiaque (c'est-à-dire douleur thoracique, tachypnée [essoufflement] ou arythmie), il faut envisager la possibilité de myocardite, de cardiomyopathie et/ou d'autres dysfonctions cardiovasculaires. En plus des éléments ci-dessus, d'autres symptômes peuvent se manifester, tels que la fatigue, des symptômes pseudo grippaux, une fièvre inexplicquée, l'hypotension et/ou une pression élevée de la jugulaire.

L'apparition de ces signes et de ces symptômes nécessite une évaluation diagnostique urgente de la myocardite, de la cardiomyopathie et/ou d'une autre dysfonction cardio-

vasculaire par un cardiologue. Les patients ayant des antécédents familiaux d'insuffisance cardiaque doivent obtenir une évaluation cardiaque avant de débiter le traitement; la clozapine est contre-indiquée chez les patients atteints de maladie cardiaque grave.

Pour les patients chez qui on soupçonne une myocardite, le traitement à la clozapine doit être promptement discontinué. Les patients dont la myocardite est provoquée par la clozapine ne doivent pas être de nouveau exposés à la clozapine.

Si on diagnostique une cardiomyopathie et/ou une autre dysfonction cardio-vasculaire, on doit envisager l'arrêt de la clozapine en raison de motifs cliniques.

INFORMATION DOCUMENTAIRE POUR LA MISE EN GARDE ENCADRÉE SUR LA TOXICITÉ CARDIOVASCULAIRE (début 2002) :

A Myocardite, péricardite et épanchement péricardique

Rapports canadiens

Au Canada, Santé Canada a reçu, en tout, 16 rapports spontanés de suivi post-commercialisation concernant des cas de myocardite, de péricardite ou d'épanchement péricardique depuis la commercialisation du médicament en 1991 (voir également l'encadré de mise en garde concernant les cas de myocardite). Autres renseignements sur l'encadré de mise en garde: les âges concernés étaient de 19 à 37 ans, le plus court traitement connu par la clozapine était de 2 semaines.

Rapports internationaux

On peut calculer avec fiabilité les cas signalés de myocardite provenant de quatre pays à l'aide des registres nationaux concernant la clozapine (États-Unis, Royaume-Uni, Canada, Australie). Le taux le plus faible provient des États-Unis (1/20 000 années-patient), le plus élevé d'Australie (1/800 années-patient). Sur ces 81 cas, 37 % ont été suivis d'un décès, dont 80 % des cas mortels montraient des signes de myocardite à l'autopsie. Lorsqu'on regroupe tous les rapports internationaux de myocardite (n = 213 cas), le taux de myocardite est de 1/14 000 années-patient, 23 % des cas ayant une issue fatale et 85 % se produisant au cours des deux premiers mois de traitement par la clozapine. On a documenté des récurrences de myocardite se manifestant dès la reprise de l'administration de clozapine.

Une autre analyse du lien entre la clozapine et la myocardite révélait que 70 % des patients avaient moins de 50 ans, par conséquent, la myocardite associée à la clozapine peut se produire chez les patients assez jeunes. La posologie, dans la plupart des cas, respectait les recommandations communes figurant sur l'étiquette et la posologie du tiers des patients était inférieure à la dose thérapeutique. Cela reflète sans doute l'occurrence de myocardite durant la phase déterminant le dosage (titration) de la clozapine.

On a également signalé des cas de péricardite et d'épanchement péricardique, dont certains ont eu une issue fatale. Dans certains cas, une éosinophilie a été signalée en même temps, ce qui peut indiquer que la cardite constitue une réaction d'hypersensibilité à la clozapine. Toutefois, on ignore si l'éosinophilie est un prédicteur fiable de myocardite.

B Cardiomyopathie, insuffisance cardiaque, insuffisance mitrale

Rapports canadiens

Au Canada, Santé Canada a reçu des rapports concernant 7 cas de cardiomyopathie et 3 cas d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance mitrale, certains avec des cas de myocardite ou d'endocardite concomitante. Les patients avaient de 19 à 55 ans; on sait que deux des cas d'insuffisance cardiaque ont entraîné la mort des patients (un homme de 61 ans et un homme de 46 ans).

Rapports internationaux

Au total, 178 rapports de cardiomyopathie (18 % fatals) sont parvenus. L'analyse des rapports révèle que quatre fois plus d'hommes que de femmes avaient un diagnostic de cardiomyopathie. Environ 80 % des cas se sont produits chez des patients de moins de 50 ans. Le taux d'incidence de rapports spontanés de cardiomyopathie pour cette tranche d'âge était plus élevé chez les patients traités par la clozapine que dans la population générale dans les économies de marché internationales établies.

Dans 44 % des cas, le diagnostic a été confirmé (par échocardiographie ou autopsie). Normalement, la dose de clozapine respectait la fourchette thérapeutique et le traitement durait depuis plus de 6 mois chez 65 % des patients. On n'a constaté aucune autre cause apparente de cardiomyopathie chez environ 50 % de tous les cas rapportés de cardiomyopathie et chez 28 % des patients décédés (y compris antécédents, médicaments concomitants ou comorbidités), avec une moyenne d'âge d'environ 37 ans. Les troubles le plus souvent signalés en même temps que la cardiomyopathie étaient : insuffisance cardiaque congestive (21 %), troubles de la fréquence cardiaque et du rythme cardiaque (10 %), cardiomégalie (8 %). Dans les 4 cas où le suivi est documenté après le retrait de la clozapine, une amélioration de la cardiomyopathie s'est manifestée.

C Infarctus du myocarde

Rapports canadiens

Au Canada, 30 rapports d'infarctus du myocarde survenus chez les patients qui prenaient de la clozapine ont été reçus par Santé Canada; 50 % d'entre eux ont connu une issue fatale.

Rapports internationaux

Dans le cadre de la pharmacovigilance, on a signalé des cas d'infarctus du myocarde pouvant être mortels. Il a été difficile de procéder à l'évaluation du lien de causalité dans la majorité de ces cas, en raison de la présence d'une maladie cardiaque préexistante grave et de l'existence plausible d'autres causes.

Autres effets indésirables cardio-vasculaires et respiratoires

GEN-CLOZAPINE doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une maladie cardiovasculaire, une maladie pulmonaire, ou les deux à la fois, en particulier chez ceux qui souffrent d'arythmies cardiaques ou de troubles de la conduction. Chez ces patients, la recommandation d'augmenter la dose de façon graduelle doit être appliquée avec le plus grand soin (administrer une dose initiale de 12,5 mg le premier jour du traitement, puis l'augmenter lentement, par petits paliers [voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**]).

L'hypotension orthostatique, avec ou sans syncope, peut se produire lors d'un traitement par GEN-CLOZAPINE et peut représenter un risque permanent chez certains patients. Dans de rares cas (environ 1 patient sur 3 000 aux États-Unis), le collapsus peut être profond et s'accompagner d'un

arrêt respiratoire et/ou d'un arrêt cardiaque. L'hypotension orthostatique est plus susceptible de se produire au début de la phase de titration, surtout lorsque les doses augmentent rapidement, et peut même se produire dès la première dose. L'un des rapports signale que des doses d'attaque aussi faibles que 12,5 mg ont été associées à un collapsus et un arrêt respiratoire. Lorsqu'on recommence le traitement chez des patients qui ont brièvement cessé de prendre GEN-CLOZAPINE (clozapine), c'est-à-dire durant 2 jours ou plus depuis la dernière dose, il est conseillé de n'administrer qu'un demi-comprimé de 25 mg (12,5 mg) une fois ou deux fois par jour (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Des cas de collapsus, d'arrêt respiratoire et d'arrêt cardiaque durant le traitement initial à la clozapine se sont produits chez des patients à qui l'on a administré la clozapine seule et chez des patients à qui l'on a administré la clozapine en combinaison avec des benzodiazépines ou autres psychotropes. Même si aucune interaction entre la clozapine et les benzodiazépines ou autres psychotropes n'a été établie, la prudence est de mise lorsqu'on débute un traitement par la clozapine chez des patients qui prennent de la benzodiazépine ou un autre psychotrope.

On a observé une tachycardie, parfois soutenue, chez environ 25 % des patients prenant de la clozapine; chez ces patients, le pouls augmente en moyenne de 10 à 15 battements par minute. La tachycardie soutenue n'est pas simplement une réponse réflexe à l'hypotension et s'observe dans toutes les positions surveillées. La tachycardie peut être due à l'effet anticholinergique de la clozapine et à sa capacité d'augmenter les taux de norépinéphrine. La tachycardie ou l'hypotension peut poser un risque grave chez une personne présentant une altération de la fonction cardiovasculaire.

Chez une minorité de patients traités par la clozapine, le tracé de l'ÉCG a indiqué des variations de repolarisation similaires à celles observées avec d'autres antipsychotiques, y compris une sous-dénivellation du segment S-T et un aplatissement ou une inversion de l'onde T. La signification clinique de ces changements n'est pas encore claire. Toutefois, dans les essais cliniques avec la clozapine, plusieurs patients ont éprouvé des événements cardiaques significatifs, y compris des modifications ischémiques, des infarctus du myocarde, des arythmies et des morts subites. De plus, après la commercialisation, on a signalé des cas d'insuffisance cardiaque congestive. Dans nombre de cas, il est difficile d'établir un lien de cause à effet, en raison du fait qu'un certain nombre de ces manifestations sont survenues chez des patients atteints de maladie cardiaque grave préexistante et de la présence d'autres causes plausibles. De rares cas de mort subite et inexplicée ont été signalés chez les patients psychotiques traités ou non par des antipsychotiques. Le rapport entre ces événements et l'utilisation d'un antipsychotique est inconnue.

Prolongation de l'intervalle QT

Comme c'est le cas avec d'autres antipsychotiques, on doit prescrire GEN-CLOZAPINE avec prudence aux patients que l'on sait atteints d'une maladie cardiovasculaire, qui présentent des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT ou qui prennent, en concomitance, des médicaments provoquant un allongement de l'intervalle QTc.

Thromboembolie veineuse

On a signalé des cas de thromboembolie veineuse (TEV), y compris d'embolie pulmonaire mortelle, associés à l'emploi d'antipsychotiques, notamment GEN-CLOZAPINE, dans le cadre de rapports de cas et d'études d'observation. Il convient de déceler tous les facteurs de risque de

TEV avant et pendant le traitement par GEN-CLOZAPINE et de prendre des mesures préventives. Étant donné que GEN-CLOZAPINE peut provoquer de la sédation et un gain de poids, et par conséquent une augmentation du risque de thromboembolie, on doit éviter l'immobilisation du patient.

Neurologique

Convulsions

La clozapine pourrait réduire le seuil épiléptogène. Il faut user de prudence lorsqu'on administre GEN-CLOZAPINE à des patients qui présentent des antécédents de convulsions ou des facteurs prédisposants.

Selon les estimations, l'incidence cumulative de crises associées à l'utilisation de la clozapine après une année est d'environ 5 %, selon la survenue d'une ou de plusieurs crises chez les patients exposés à la clozapine durant les essais cliniques aux États-Unis. La dose semble être un important prédicteur de crise. À une dose inférieure à 300 mg/jour, le risque de crise est comparable à celui des autres antipsychotiques (environ 1 à 2 %). À une dose plus élevée, le risque de crise augmente, atteignant 5 % pour les doses de 600 à 900 mg/jour. À cause du risque de crise associé à l'utilisation de GEN-CLOZAPINE, il faut conseiller aux patients de ne s'engager dans aucune activité pendant laquelle une perte de connaissance soudaine pourrait les mettre en péril ou être dangereuse pour autrui (par ex., conduire un véhicule, faire fonctionner une machine, nager, grimper, etc.).

Chutes

Comme c'est le cas avec d'autres antipsychotiques, GEN-CLOZAPINE peut provoquer une somnolence, une hypotension orthostatique, une instabilité motrice et sensorielle, ce qui peut entraîner des chutes et par conséquent des fractures ou d'autres blessures. Pour les patients avec des maladies, des conditions, ou des médicaments qui pourraient exacerber ces effets, complétez une évaluation du risque de chute lors du début du traitement antipsychotique et de manière récurrente pour les patients traités par antipsychotiques à long terme.

Syndrome malin des neuroleptiques

Une symptomatologie potentiellement mortelle, parfois dénommée syndrome malin des neuroleptiques (SMN), a été signalée en association avec les antipsychotiques. Des cas de SMN ont été signalés chez des patients traités par la clozapine, dont la plupart recevaient en même temps du lithium ou d'autres agents agissant sur le SNC.

Les manifestations cliniques du SMN sont l'hyperpyrexie, la rigidité musculaire, des troubles mentaux (y compris des troubles catatoniques) et des signes du système nerveux autonome (rythme cardiaque irrégulier, tension artérielle irrégulière, tachycardie, diaphorèse et dysrythmie cardiaque). D'autres signes peuvent se manifester, tels qu'une créatine-phosphokinase élevée, une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë.

L'évaluation diagnostique des patients qui présentent ce syndrome est complexe. Pour parvenir à un diagnostic, il importe d'identifier les cas dans lesquels coexiste une maladie grave (par ex., pneumonie, infection générale, etc.) et des signes et symptômes extrapyramidaux (SEP) non traités ou insuffisamment traités. Parmi les autres considérations importantes du diagnostic différentiel se trouvent une toxicologie anticholinergique centrale, un coup de chaleur, une fièvre d'origine médicamenteuse et une affection primaire du système nerveux central (SNC).

La prise en charge du SMN doit inclure : 1) le retrait immédiat des antipsychotiques et d'autres médicaments non essentiels au traitement en cours, 2) un traitement intensif des symptômes et un suivi médical, 3) le traitement de tout problème médical concomitant grave pour lequel des traitements spécifiques sont disponibles. Il n'y a pas de consensus au sujet du traitement pharmacologique spécifique du SMN sans complication.

Si un patient nécessite un traitement par des antipsychotiques après avoir guéri du SMN, il faut envisager avec soin une reprise possible de la thérapie médicamenteuse. On doit étroitement surveiller le patient, puisque des cas de rechute ont été signalés.

Dyskinésie tardive

Un syndrome constitué de mouvements potentiellement irréversibles, involontaires, et dyskinétiques, peut se développer chez les patients traités par des antipsychotiques traditionnels. Même si la prévalence de dyskinésie tardive liée aux antipsychotiques traditionnels semble plus élevée chez les personnes âgées, surtout chez les femmes âgées, il est impossible de se fier à de telles estimations pour prédire, en début de traitement, quels patients sont susceptibles de développer le syndrome.

On estime que le risque de dyskinésie tardive et la probabilité que le syndrome devienne irréversible augmentent en fonction de la durée du traitement et de la dose cumulative totale d'antipsychotiques, administrée au patient. Toutefois, quoique rarement, le syndrome peut se développer même si la période de traitement est relativement brève et les doses sont faibles. Il n'existe aucun traitement connu pour les cas avérés de dyskinésie tardive, même si ce syndrome peut se résorber, entièrement ou en partie, après le retrait des antipsychotiques. Par contre, un traitement aux antipsychotiques peut supprimer (entièrement ou en partie) les signes et les symptômes de la dyskinésie tardive et par-là même occasion, possiblement masquer les processus sous-jacents. On ignore l'effet de cette suppression des symptômes sur l'évolution du syndrome à long terme.

Plusieurs raisons permettent de prévoir que GEN-CLOZAPINE peut se distinguer des autres antipsychotiques sur le plan de sa capacité à provoquer la dyskinésie tardive. En effet, les constatations précliniques indiquent qu'elle exerce un effet inhibiteur relativement faible sur les récepteurs dopaminergiques et les études cliniques démontrent que le médicament est associé à une faible incidence de symptômes extrapyramidaux. Très rarement, une dyskinésie tardive a été signalée chez les patients prenant de la clozapine alors qu'ils avaient été traités par d'autres antipsychotiques auparavant : ainsi, aucune relation de cause à effet ne peut être établie. Néanmoins, faute d'expériences plus approfondies, on ne saurait conclure que GEN-CLOZAPINE ne provoquera pas ce syndrome.

Étant donné ce qui précède, il faut prescrire GEN-CLOZAPINE de manière à réduire au minimum le risque de dyskinésie tardive. Comme pour tout antipsychotique, l'utilisation prolongée de GEN-CLOZAPINE doit être réservée aux patients qui semblent tirer un avantage substantiel du médicament. Chez eux, il faut rechercher la dose la plus faible et le traitement le plus court. Il faut périodiquement réévaluer le besoin de poursuivre le traitement.

Les patients chez qui la dyskinésie tardive s'est développée avec d'autres neuroleptiques ont présenté une amélioration lors du traitement par la clozapine. Si les signes et les symptômes de la dyskinésie tardive apparaissent chez un patient traité par GEN-CLOZAPINE, il faut envisager l'arrêt du médicament. Toutefois, certains patients peuvent nécessiter un traitement par GEN-CLOZAPINE en dépit de la présence du syndrome.

Les patients présentant des antécédents de myélopathie primaire ne peuvent être traités que si les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques. Avant d'entamer un traitement par GEN-CLOZAPINE, ils doivent être soigneusement évalués par un hématologue.

Hématologie

Les patients dont la numération leucocytaire (GB) est faible en raison d'une neutropénie bénigne liée à l'origine ethnique doivent faire l'objet d'une attention particulière et ne doivent commencer un traitement par GEN-CLOZAPINE qu'après avoir reçu l'accord d'un hématologue.

Éosinophilie

En cas d'éosinophilie, il est recommandé d'arrêter le traitement par GEN-CLOZAPINE si le nombre d'éosinophiles augmente au-delà de $3,0 \times 10^9/L$, et de le réinstaurer seulement lorsque la numération diminue à moins de $1,0 \times 10^9/L$. Une éosinophilie a été signalée dans certains cas de myocardite; il se pourrait donc que les effets cardiovasculaires indésirables associés à l'emploi de la clozapine soient en fait des réactions d'hypersensibilité à ce médicament. Des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS) ont été signalés chez des patients exposés à la clozapine postcommercialisation.

Les patients qui souffrent d'éosinophilie et de myocardite provoquée par l'utilisation de la clozapine ne devraient pas être de nouveau exposés à la clozapine.

Thrombocytopénie

En cas de thrombocytopénie, il est conseillé de cesser le traitement par GEN-CLOZAPINE si le nombre de plaquette passe à moins de $50,0 \times 10^9/L$.

Endocrine et Metabolism

Changements métaboliques

Les antipsychotiques atypiques, y compris la clozapine, ont été associés à des changements métaboliques, notamment l'hyperglycémie, la dyslipidémie et le gain pondéral, pouvant accroître le risque cardiovasculaire/cérébrovasculaire. Bien que les antipsychotiques atypiques puissent entraîner certains changements métaboliques, chaque médicament de cette classe est assorti d'un profil de risque bien spécifique.

Hyperglycémie

On a signalé de rares cas d'hyperglycémie grave, menant parfois à une acidocétose ou à un coma hyperosmolaire, incluant des cas de décès, durant le traitement par la clozapine chez des patients sans aucun antécédent d'hyperglycémie. Malgré le fait qu'aucune relation de cause à effet avec l'utilisation de la clozapine n'a été définitivement établie, les niveaux de glucose sont revenus à la normale chez la plupart des patients après cessation de la prise de clozapine. La reprise du médicament a produit une récurrence de l'hyperglycémie dans quelques cas. L'effet de la clozapine sur le métabolisme du glucose chez les patients atteints de diabète sucré n'a pas été étudié.

L'intolérance au glucose, une hyperglycémie importante, l'acidocétose et le coma hyperosmolaire ont été signalés chez des patients sans antécédents d'hyperglycémie. Les patients qui prennent de la clozapine devraient être soumis à une évaluation initiale et à un suivi périodique de la glycémie et du poids corporel. Si des patients traités par la clozapine présentent des symptômes d'hyperglycémie, tels que polydipsie, polyurie, polyphagie ou faiblesse, il faut envisager de cesser l'administration de clozapine.

Il y a risque d'altérer l'équilibre métabolique, résultant en légère disruption de l'homéostasie du glucose et une possibilité de démasquer un état pré-diabétique ou d'aggraver le diabète préexistant.

L'évaluation de la relation entre l'utilisation d'antipsychotiques atypiques et les anomalies du glucose est compliquée par la possibilité d'un taux de risque de diabète sucré historiquement plus élevé chez les patients schizophrènes et de l'incidence croissante de diabète sucré dans la population en générale.

Étant donné ces confondants, la relation entre l'utilisation des antipsychotiques atypiques et les événements indésirables liés à l'hyperglycémie n'est pas tout à fait comprise. Cependant, des études épidémiologiques suggèrent un taux accru d'événements indésirables liés à l'hyperglycémie des suites des traitements chez les patients traités avec des antipsychotiques atypiques. Des estimations précises quant au risque d'événements indésirables liés à l'hyperglycémie chez les patients traités avec des antipsychotiques atypiques ne sont pas disponibles.

Tous les patients traités par des antipsychotiques atypiques devraient être suivis pour déceler tout symptôme d'hyperglycémie, y compris la polydipsie, la polyurie, la polyphagie ou la faiblesse. Les patients qui développent des symptômes d'hyperglycémie pendant un traitement par des antipsychotiques atypiques devraient entreprendre une glycémie à jeun. Dans certains cas, l'hyperglycémie s'est résorbée lorsque l'antipsychotique atypique était discontinué; cependant, certains patients ont dû poursuivre une thérapie antidiabétique malgré l'arrêt du médicament soupçonné. Les patients à risque de diabète sucré (ex. obésité, antécédents familiaux de diabète) qui commencent une thérapie par des antipsychotiques atypiques devrait entreprendre une glycémie à jeun en début de traitement et périodiquement en cours de traitement. Les patients avec un diagnostic établi de diabète sucré qui ont débuté un traitement par des antipsychotiques atypiques devraient être suivis sur une base régulière pour déceler toute détérioration du contrôle de leur glycémie.

Dyslipidémie

Des altérations indésirables des taux de lipides ont été observées chez des patients traités par des antipsychotiques atypiques, y compris la clozapine. Par conséquent, on recommande de surveiller le bilan lipidique des patients sous clozapine au moyen d'évaluations initiales et d'un suivi périodique.

Gain pondéral

Un gain pondéral a été associé à l'emploi d'antipsychotiques atypiques, y compris la clozapine. La surveillance clinique du poids corporel est recommandée.

Respiratoire

Dysphagie

Les troubles de motilité de l'œsophage et le syndrome de Mendelson ont été associés à l'utilisation de médicaments antipsychotiques. La pneumonie par inhalation est une cause répandue de morbidité et de mortalité chez les patients âgés, particulièrement chez ceux qui sont atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade avancé. GEN-CLOZAPINE et les autres médicaments antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients à risque de pneumonie par inhalation.

Hépatique

Hépatotoxicité

Une hépatotoxicité sévère, menaçant la vie et, dans certains cas, fatale, y compris une insuffisance hépatique, une nécrose hépatique et une hépatite ont été rapportés lors des études post-commercialisées chez les patients traités avec la clozapine. Surveillez l'apparition de signes et symptômes d'hépatotoxicité tels que fatigue, malaise, anorexie, nausée, jaunisse, bilirubinémie, coagulopathie et l'encéphalopathie hépatique. Effectuez des épreuves de la fonction hépatique et envisager de cesser le traitement si l'hépatite ou les élévations des transaminases associées à des symptômes systémiques sont causés par la clozapine.

Fonction sexuelle/reproduction

Génito-urinaire : De très rares cas de priapisme ont été signalés chez des patients traités par clozapine. Comme avec d'autres médicaments psychotropes, cette réaction indésirable ne semblait pas être liée à la dose ou à la durée du traitement.

Populations particulières

Utilisation chez les patients souffrant d'affections concomitantes

L'expérience clinique avec la clozapine chez les patients atteint d'une affection générale concomitante est limitée. Néanmoins, il faut utiliser GEN-CLOZAPINE avec prudence chez les patients souffrant de troubles hépatiques, rénaux ou cardiaques. Pour les cas graves, voir **CONTRE-INDICATIONS**.

Insuffisance hépatique

Les patients souffrant de troubles hépatiques stables peuvent recevoir GEN-CLOZAPINE, mais doivent être régulièrement soumis à des épreuves de la fonction hépatique. Si, au cours du traitement par GEN-CLOZAPINE, apparaissent des symptômes d'un éventuel dysfonctionnement hépatique, tels des nausées, des vomissements ou de l'anorexie, on doit réaliser immédiatement des épreuves de la fonction hépatique. Si les résultats de ces épreuves révèlent une élévation des valeurs, pertinente du point de vue clinique, ou si des symptômes d'ictère font leur apparition, on doit mettre fin au traitement par GEN-CLOZAPINE. Le traitement ne pourra être recommencé (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** - Reprise du traitement après une interruption) que lorsque les valeurs seront normalisées. En pareil cas, la fonction hépatique doit être étroitement surveillée après la reprise du traitement.

Insuffisance rénale

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée, la posologie initiale recommandée est de 12,5 mg/jour (la moitié d'un comprimé dosé à 25 mg; voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Maladie vasculaire

GEN-CLOZAPINE doit être employé avec prudence chez les patients qui présentent des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral ou qui ont des antécédents d'accident vasculaire cérébral.

Femmes enceintes

Les études des effets sur la reproduction, effectuées chez des rats et des lapins recevant des doses approximativement 2 à 4 fois plus élevées que la dose humaine, n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ni de nocivité chez le fœtus par suite de l'utilisation de la clozapine. Cependant, aucun essai adéquat et rigoureux n'a été mené chez les femmes enceintes. Parce que les études de reproduction chez l'animal ne permettent pas toujours de prédire l'activité du médicament chez l'être humain et puisqu'il est préférable de restreindre au minimum l'administration de tout médicament durant la grossesse, GEN-CLOZAPINE ne doit être utilisé que si les bienfaits escomptés dépassent amplement les risques encourus.

Utilisation chez les femmes en âge de procréer et moyens de contraception : Certaines patientes traitées par des antipsychotiques autres que GEN-CLOZAPINE peuvent devenir aménorrhéiques. Un retour des règles peut survenir par suite du passage d'un autre antipsychotique à GEN-CLOZAPINE. On doit donc s'assurer que les femmes aptes à procréer prennent des mesures contraceptives adéquates.

Effets non tératogènes

Les fœtus exposés à des antipsychotiques durant le troisième trimestre de la grossesse courent un risque de présenter des symptômes extrapyramidaux ou un syndrome de sevrage après l'accouchement. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire et de trouble de l'alimentation ont été observés chez ces nouveau-nés. La gravité des complications survenues a été variable; les symptômes se sont résolus d'eux-mêmes dans certains cas, alors que dans d'autres, l'état des enfants a nécessité un séjour à l'unité des soins intensifs et une hospitalisation prolongée.

Les antipsychotiques, y compris GEN-CLOZAPINE, doivent être administrés aux femmes enceintes uniquement lorsque les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques auxquels le fœtus est exposé.

Femmes qui allaitent

Les études chez l'animal suggèrent que la clozapine pourrait être excrétée dans le lait maternel et affecter la progéniture allaitée. Par conséquent, les femmes recevant GEN-CLOZAPINE ne doivent pas allaiter.

Pédiatrie (< 18 ans)

Aucune étude n'a été menée chez des enfants. L'innocuité et l'efficacité de la clozapine chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies et son utilisation n'est pas recommandée.

On a observé un gain de poids en lien avec l'administration d'antipsychotiques atypiques à des enfants et à des adolescents. Indépendamment de tout effet particulier lié au médicament, un gain de poids peut être associé à des altérations d'autres paramètres métaboliques (p. ex. glycémie et métabolisme lipidique).

Un poids et un état métabolique anormaux pendant l'enfance peuvent avoir des effets indésirables sur la santé cardiovasculaire à l'âge adulte. Le gain de poids et les effets indésirables touchant d'autres paramètres métaboliques associés aux antipsychotiques atypiques peuvent être plus fréquents ou plus graves chez les enfants et les adolescents que chez les adultes.

L'innocuité à long terme, y compris les effets cardiométaboliques et les effets sur la croissance, la maturation et le développement comportemental chez les patients âgés de moins de 18 ans, n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique.

Utilisation chez les personnes âgées de plus de 60 ans

Une hypotension orthostatique peut se manifester durant le traitement par GEN-CLOZAPINE, et de rares cas de tachycardie, parfois soutenue, ont été signalés chez des patients qui prenaient de la clozapine. Les personnes âgées de plus de 60 ans, particulièrement celles dont la fonction cardiovasculaire est compromise, peuvent être plus sensibles à ces effets.

Les patients âgés de plus de 60 ans peuvent également être particulièrement sensibles aux effets anticholinergiques de GEN-CLOZAPINE comme la rétention urinaire et la constipation.

Utilisation chez les patients âgés de plus de 60 ans atteints de démence : mortalité globale

Les patients âgés de plus de 60 ans atteints de démence qui sont traités par un antipsychotique atypique courent un risque accru de décès comparativement à ceux qui reçoivent un placebo. Clozapine n'a fait l'objet d'aucune étude chez les patients âgés de plus de 60 ans atteints de démence. GEN-CLOZAPINE n'est pas indiqué pour le traitement des patients atteints de démence (voir l'encadré Mises en garde et précautions importantes sous **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS**). Dans la littérature médicale, les facteurs de risque pouvant prédisposer cette population de patients à un risque accru de mortalité associé au traitement par un antipsychotique comprennent la sédation, la présence d'une affection cardiaque (p. ex., arythmie) ou pulmonaire (p. ex., pneumonie, avec ou sans aspiration).

Effets indésirables vasculaires cérébraux (accidents vasculaires cérébraux [AVC] compris) chez les patients âgés atteints de démence

Lors d'essais contrôlés par placebo portant sur certains antipsychotiques atypiques, la fréquence d'effets indésirables vasculaires cérébraux (AVC et accidents ischémiques transitoires, mortels dans certains cas) a été plus élevée chez les patients traités que chez les témoins. On ne dispose pas de suffisamment de données sur la clozapine pour établir si elle est associée à un risque accru d'effets indésirables vasculaires cérébraux. GEN-CLOZAPINE n'est pas indiqué chez les patients atteints de psychose secondaire à la démence (voir l'encadré Mises en garde et précautions importantes sous **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS**).

Informations à fournir aux patients

On conseille aux médecins de parler des problèmes suivants avec les patients (et/ou avec les tuteurs des patients) auxquels ils prescrivent GEN-CLOZAPINE :

- Il faut prévenir les patients devant recevoir GEN-CLOZAPINE du risque important d'agranulocytose, réaction indésirable pouvant mettre leur vie en danger. Il faut les informer qu'il leur faudra effectuer des analyses hématologiques régulières pour surveiller l'apparition d'une agranulocytose et que les comprimés GEN-CLOZAPINE ne seront fournis que par le biais d'un programme spécial visant à assurer le suivi des analyses hématologiques. Il faut également les informer que les analyses hématologiques seront effectuées selon les fréquences de suivi ci-dessous :
 - Des analyses hématologiques hebdomadaires seront requises pendant les 26 premières semaines de leur traitement par la clozapine.
 - Suite à cette période initiale à plus haut risque, on pourrait permettre au patient de passer à un suivi « aux deux semaines », pourvu que leurs numérations de GB et de neutros ($GB \geq 3500/mm^3$ et neutros $\geq 200/mm^3$) ont été maintenues pendant les 26 premières semaines de thérapie continue et que leur état clinique permette un tel changement de fréquence de suivi.
 - Par la suite, si les valeurs des GB et neutros ont été maintenues au cours de la deuxième période de 26 semaines de thérapie continue, les analyses hématologiques pourraient être effectuées toutes les quatre semaines.

Il faut conseiller aux patients de signaler sans tarder l'apparition de léthargie, de faiblesse, de fièvre, de maux de gorge, de malaise, d'ulcération des muqueuses ou tout autre signe possible d'infection. Il faut porter une attention particulière à tout patient qui rapporte des symptômes ressemblant à ceux de la grippe ou tout autre symptôme évoquant une infection.

- Il faut conseiller aux patients de consulter immédiatement s'ils développent une tachycardie persistante (rythme cardiaque rapide) au repos, accompagné d'autres signes et symptômes de troubles cardiaques (par ex., douleur thoracique, essoufflement, gonflement des chevilles et des pieds ou arythmies [rythme cardiaque anormal]). En plus des symptômes ci-dessus, il faut mentionner la fatigue, les symptômes pseudogrippaux, une fièvre inexplicée, une hypotension (tension artérielle faible) et/ou une pression élevée de la jugulaire (veine du cou qui ressort quand le patient est assis ou debout). On conseille aux patients de s'adresser à leur médecin avant de cesser tout médicament.
- Les patients doivent être informés du risque important de crises durant le traitement par GEN-CLOZAPINE. Par ailleurs, il faut leur conseiller d'éviter les activités qui demandent de la vigilance (par ex., conduire un véhicule, faire fonctionner une machine, nager, grimper, etc.).
- Il faut avertir les patients du risque d'hypotension orthostatique, surtout durant la phase initiale de détermination de la posologie adéquate.
- Il faut prévenir les patients du risque de constipation sévère au cours du traitement par GEN-CLOZAPINE et leur préciser qu'ils doivent aviser leur médecin si la constipation s'installe ou s'aggrave, car ils pourraient avoir besoin de laxatifs.
- Il faut informer les patients que s'ils arrêtent de prendre GEN-CLOZAPINE pendant 2 jours ou plus, ils ne doivent pas reprendre leur médicament à la même dose, mais doivent s'adresser à leur médecin pour recevoir des instructions relatives à la posologie.

- Les patients doivent avertir leur médecin s'ils prennent ou prévoient prendre soit un médicament sur ordonnance ou en vente libre, ou encore de l'alcool.
- Les patientes doivent avertir leur médecin si elles sont enceintes ou si elles ont l'intention de devenir enceintes pendant le traitement.
- Les patientes ne doivent pas allaiter si elles prennent GEN-CLOZAPINE.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Les effets indésirables les plus graves survenant suite à l'administration de clozapine sont l'agranulocytose, les convulsions, les effets cardiovasculaires et la fièvre (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Les effets secondaires les plus fréquents sont la somnolence/sédation, les étourdissements, la sialorrhée, la tachycardie et la constipation.

Effets indésirables ayant conduit à l'abandon de l'essai

Seize pour cent (16 %) des 1 080 patients ayant reçu de la clozapine lors des essais cliniques préalables à la commercialisation du produit ont mis fin à leur traitement en raison de manifestations indésirables, incluant celles pouvant être raisonnablement attribuées au traitement par la clozapine et celles qu'il serait plus approprié de considérer comme étant des maladies intercurrentes. Les manifestations les plus courantes ayant vraisemblablement motivé l'arrêt du traitement étaient les suivantes : effets sur le système nerveux central (troubles psychotiques), principalement la somnolence et la sédation, les convulsions, les étourdissements (excluant le vertige) et la syncope; effets cardiovasculaires, principalement la tachycardie, l'hypotension et les variations de l'ECG; effets gastro-intestinaux, principalement les nausées et les vomissements; effets hématologiques, principalement la leucopénie, la granulocytopenie et l'agranulocytose; et la fièvre. Aucune de ces réactions n'est à l'origine de plus de 1,7 % de tous les abandons de traitement imputables aux manifestations cliniques indésirables.

Effets indésirables fréquemment observés

Les manifestations indésirables observées lors de l'utilisation de clozapine dans les essais cliniques à une incidence supérieure à 5 % étaient les suivants : troubles du système nerveux central, telles que la somnolence/sédation, les étourdissements/vertiges, les maux de tête et les tremblements; les troubles du système nerveux autonome, incluant la salivation, la transpiration, la xérostomie et les troubles visuels; les problèmes cardiovasculaires, tels que la tachycardie, l'hypotension et les syncopes; et les troubles d'ordre gastro-intestinal, incluant la constipation et la nausée; et, enfin, la fièvre. Les problèmes de somnolence et de sédation ont tendance à disparaître lorsque le traitement se poursuit ou que la dose est réduite. La salivation peut être abondante, surtout durant le sommeil, mais peut être diminuée par réduction de la dose.

Effets indésirables signalés lors des essais cliniques

Le tableau suivant énumère les effets indésirables qui se sont produits à une fréquence de 1 % ou plus chez les patients prenant de la clozapine et participant aux essais cliniques. Ces taux ne sont pas ajustés en fonction de la durée de l'exposition.

Fréquence des manifestations indésirables qui sont apparues en cours de traitement chez les patients ayant pris de la clozapine durant les essais cliniques

(N = 842)

(pourcentage de patients ayant signalé des effets indésirables)

Système organique	
Effet indésirable^a	Pourcentage
Troubles du système nerveux	
Somnolence / sédation	39
Étourdissements / vertige	19
Céphalées	7
Tremblements	6
Perturbation du sommeil / cauchemars	4
Hypokinésie / akinésie	4
Convulsions	3 ^b
Hypertonie	3
Acathisie	3
Confusion	3
Insomnie	2
Hyperkinésie	1
Faiblesse	1
Léthargie	1
Ataxie	1
Dysarthrie	1
Dépression	1
Mouvements épileptiformes / spasmes myocloniques	1
Anxiété	1
Troubles psychiatriques	
Agitation	4
Excitation	4
Troubles cardiaques	
Tachycardie	25 ^b

Système organique	
Effet indésirable^a	Pourcentage
Douleur thoracique / angor	1
Variations d'ECG / anomalies de la fonction cardiaque	1
Troubles vasculaires	
Syncope	6
Hypotension artérielle	9
Hypertension artérielle	4
Troubles digestifs	
Constipation	14
Nausées	5
Gêne abdominale / brûlures d'estomac	4
Nausées / vomissements	3
Vomissements	3
Sécheresse de la bouche	6
Diarrhée	2
Anorexie	1
Troubles hépatobiliaires	
Anomalie des épreuves de la fonction hépatique	1
Troubles rénaux et urinaires	
Anomalies urinaires	2
Énurésie	1
Besoin urgent d'uriner / pollakiurie	1
Rétention urinaire	1
Troubles de l'appareil reproducteur	
Anomalies de l'éjaculation	1
Système nerveux autonome	
Sialorrhée	31
Transpiration (sudation)	6
Troubles de la vue	5
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	

Système organique	
Effet indésirable^a	Pourcentage
Éruption cutanée	2
Appareil locomoteur	
Faiblesse musculaire	1
Douleur (dos, cou, jambes)	1
Spasme musculaire	1
Myalgie	1
Troubles respiratoires	
Douleur laryngée	1
Dyspnée, essoufflement	1
Congestion nasale	1
Troubles sanguins et lymphatiques	
Leucopénie / baisse du nombre de leucocytes / neutropénie	3
Agranulocytose	1 ^b
Éosinophilie	1
Troubles métaboliques et nutritionnels	
Gain de poids	4
Divers	
Fièvre (pyrexie)	5
Fatigue	2
Engourdissement / névralgie de la langue	1

^a Effets signalés par au moins 1 % des patients traités par la clozapine.

^b Taux calculé au sein d'une population d'environ 1 700 sujets exposés au cours de l'évaluation clinique préalable à la commercialisation de la clozapine.

Effets indésirables observés pendant l'étude InterSePT

Les effets indésirables rapportés pendant l'étude InterSePT étaient cohérents avec les profils d'innocuité reconnus pour la clozapine et l'olanzapine. Les dix événements indésirables les plus souvent observés dans le groupe traité par la clozapine étaient : hypersécrétion salivaire, somnolence, gain pondéral, anxiété, dépression, étourdissements (y compris vertiges), trouble psychotique, idéation suicidaire, constipation et insomnie.

Autres effets indésirables observés lors des essais cliniques

La présente section porte sur les autres effets indésirables, moins fréquents, qui se sont

manifestés chez les patients ayant reçu de la clozapine dans le cadre des essais cliniques. Divers effets indésirables ont été signalés comme faisant partie de l'expérience acquise durant ces essais cliniques; toutefois, un lien causal avec le traitement par la clozapine n'a pu être établi en raison de l'absence de témoins appropriés dans certaines des études. Les effets indésirables qui ont été signalés par au moins 1 % des patients traités par la clozapine ont été énumérés dans le tableau ci-dessus. La liste suivante présente, par système organique, toutes les autres manifestations indésirables qui ont été signalées comme étant temporairement associées à l'emploi du médicament et qui se sont produites à une moindre fréquence, c'est-à-dire qui ont été signalées par moins de 1 % des patients.

Troubles du système nerveux : perte d'élocution, déficit intellectuel, tics, incoordination, délire / hallucinations, mouvements involontaires, amnésie / perte de mémoire, mouvements histrioniques, augmentation ou diminution de la libido, paranoïa, tremblements accusés, parkinsonisme, syndrome des jambes sans repos et irritabilité.

Troubles psychiatriques : dysarthrie, dysphémie (bégaiement)

Troubles oculaires : affection de la paupière, yeux injectés de sang et nystagmus

Troubles cardiaques : œdème, palpitations, phlébite / thrombophlébite, cyanose, extrasystoles ventriculaires, bradycardie et saignement de nez; modifications ischémiques, arythmies, infarctus du myocarde et mort subite.

Troubles digestifs : ballonnement abdominal, gastro-entérite, rectorragie, dyspepsie fonctionnelle, selles anormales, hématomèse, ulcère gastrique, goût amer et éructations.

Troubles de l'appareil reproducteur : dysménorrhée, impuissance, mastalgie / malaise aux seins et démangeaisons / infection vaginales.

Système nerveux autonome : engourdissement, polydipsie, bouffées vasomotrices, sécheresse de la gorge et mydriase.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : prurit, pâleur, eczéma, érythème, ecchymoses, dermatite, pétéchies et urticaire.

Troubles locomoteurs et des tissus conjonctifs : secousses musculaires et arthralgie.

Troubles respiratoires: toux, pneumonie / symptômes évoquant une pneumonie, rhinorrhée, hyperventilation, respiration sifflante, bronchite, laryngite et éternuements.

Troubles sanguins et lymphatiques: anémie et leucocytose.

Troubles généraux : frissons / frissons accompagnés de fièvre, malaise, augmentation de l'appétit, affection de l'oreille, hypothermie.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

L'expérience clinique post-commercialisation a produit un tableau d'effets indésirables semblable à celui qui a été présenté ci-dessus. Dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas de lésions hépatiques, cholestatiques ou hépatiques mixtes, d'insuffisance hépatique, y compris des cas mortels, ont été associés à l'emploi de la clozapine.

Des médicaments antipsychotiques atypiques, y compris la clozapine, ont été associés à des cas d'apnée du sommeil, avec ou sans gain de poids concomitant. La clozapine doit être prescrite avec prudence chez les patients qui ont un antécédent ou sont à risque pour l'apnée du sommeil.

Le somnambulisme et les troubles de l'alimentation liés au sommeil ont été associés à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques, y compris de cas rapportés avec la clozapine.

Les rapports volontaires d'effets indésirables temporellement associés à la clozapine, non mentionnés ci-dessus, reçus depuis le lancement du produit sur le marché et pouvant n'avoir aucun lien causal avec le médicament font état des manifestations suivantes :

Trouble du système immunitaire : œdème de Quincke, vascularite leukocytoclasique (parfois mortelle).

Troubles endocriniens: pseudophéochromocytome

Troubles du système nerveux : délire, syndrome cholinergique, anomalies à l'EEG, exacerbation de la psychose, myoclonie, surdosage, paresthésie, cataplexie légère possible, symptômes obsessifs compulsifs, état de mal épileptique, pleurothotonos.

Troubles cardiaques : l'analyse des bases de données de pharmacovigilance porte à penser que l'emploi de la clozapine serait associé à un risque accru de myocardite (parfois mortelle), surtout, mais sans s'y limiter, au cours du premier mois de traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**) : fibrillation auriculaire ou ventriculaire, œdème périorbitaire, péricardite, épanchement péricardique, myocardiopathie, insuffisance cardiaque, insuffisance mitrale et infarctus du myocarde à risque mortel. On a signalé de très rares cas de tachycardie ventriculaire, d'arrêt cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT pouvant être associés à des torsades de pointes.

Troubles digestifs : dysphagie, dyspepsie, fécalome, occlusion intestinale / iléus paralytique et hypertrophie parotidienne, colite (parfois mortelle), mégacôlon (parfois mortel), ischémie/ infarctus intestinal (parfois mortel(le)).

Troubles hépatobiliaires : pancréatite aiguë, cholestase, hépatite, ictère, nécrose hépatique fulminante, stéatose hépatique, nécrose hépatique, hépatotoxicité, fibrose hépatique, cirrhose hépatique et troubles hépatiques pouvant avoir des conséquences mortelles, tels que l'insuffisance hépatique, une lésion hépatique et une greffe du foie.

Troubles rénaux et urinaires : néphrite interstitielle aiguë, insuffisance rénale et énurésie nocturne.

Troubles de l'appareil reproducteur : priapisme, éjaculation rétrograde.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : réactions d'hypersensibilité, photosensibilité, vascularite, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, et trouble pigmentaire. Des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS) ont été signalés chez des patients exposés à la clozapine.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie, acidocétose, coma hyperosmolaire, hyperuricémie, hyponatrémie, perte de poids, intolérance au glucose, apparition du diabète, diabète aggravé, hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie, obésité.

Troubles locomoteurs et des tissus conjonctifs : syndrome myasthénique, rhabdomyolyse, lupus érythémateux aigu disséminé.

Troubles respiratoires : aspiration, pneumonie et infection des voies respiratoires inférieures pouvant être mortelles, épanchement pleural et arrêt respiratoire.

Troubles sanguins et lymphatiques : thrombose veineuse profonde, élévation des taux d'hémoglobine / de l'hématocrite, augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire, embolie pulmonaire, septicémie, thrombocytose, thrombocytopénie et thrombocytémie.

Troubles oculaires : glaucome à angle fermé.

Évaluations : élévation du taux de CPK.

Troubles généraux : polysérose

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

GEN-CLOZAPINE peut augmenter les effets centraux de l'alcool, des inhibiteurs de la MAO et des dépresseurs du SNC (y compris les narcotiques, les antihistaminiques et les benzodiazépines) ainsi que les effets des agents anticholinergiques et antihypertensifs.

Il faut user de prudence chez les patients qui prennent (ou ont pris récemment) des benzodiazépines ou d'autres psychotropes, car ces personnes présentent un risque accru de collapsus accompagné d'arrêt respiratoire, d'arrêt cardiaque ou des deux à la fois.

En raison de ses propriétés anti-alpha-adrénergiques, GEN-CLOZAPINE peut réduire l'augmentation de la tension artérielle causée par la norépinéphrine ou d'autres agents principalement alphaadrénergiques et renverser l'effet hypertenseur de l'épinéphrine.

GEN-CLOZAPINE ne doit pas être utilisé en concomitance avec d'autres substances, telle la carbamazépine, susceptibles de supprimer la fonction médullaire. Il faut éviter particulièrement l'utilisation concomitante de médicaments antipsychotiques à effet retard, qui présentent un potentiel myélo-dépresseur et ne peuvent être éliminés rapidement par l'organisme.

L'emploi concomitant d'acide valproïque pourrait modifier les concentrations plasmatiques de clozapine. Des cas rares, quoique graves, de convulsions, notamment chez des patients ne souffrant pas d'épilepsie au départ, et des cas isolés de délire ont été signalés par suite de l'emploi de GEN-CLOZAPINE en concomitance avec de l'acide valproïque. Ces effets pourraient être imputables à une interaction pharmacodynamique dont le mécanisme reste à déterminer.

Comme c'est le cas avec d'autres antipsychotiques, il faut user de prudence lorsqu'on prescrit GEN-CLOZAPINE en concomitance avec des médicaments qui provoquent un allongement de l'intervalle QTc ou un déséquilibre électrolytique.

La clozapine est un substrat de nombreuses isoenzymes du cytochrome P450, en particulier, 1A2 et 3A4. La prudence est donc de mise chez les patients prenant en concomitance d'autres médicaments qui inhibent ou stimulent ces enzymes.

L'ADMINISTRATION CONCOMITANTE DE MÉDICAMENTS RECONNUS POUR

INHIBER L'ACTIVITÉ DES ISOENZYMES DU CYTOCHROME P450 PEUT ENTRAÎNER UNE AUGMENTATION DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE CLOZAPINE.

- Parmi les médicaments reconnus comme inhibiteur de l'activité des principales isoenzymes participant au métabolisme de la clozapine et avec lesquels des interactions ont été signalées, soulignons la cimétidine (2D6, 3A4) et l'érythromycine (3A4). D'autres puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A tel les antimycosiques azolés et les inhibiteurs de la protéase sont également susceptibles d'accroître les concentrations plasmatiques de clozapine. Cela dit, aucune interaction n'a été signalée jusqu'à maintenant.

- Une élévation substantielle des concentrations plasmatiques de clozapine a été signalée chez des patients recevant le médicament en association avec de la fluvoxamine (1A2), de la ciprofloxacine (1A2) et des contraceptifs oraux (1A2, 3A4, 2C19). Des élévations moins marquées ont également été observées chez des patients prenant de la clozapine en concomitance avec d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine tels que la paroxétine, la sertraline, la fluoxétine et le citalopram (sans doute un faible inhibiteur de l'isoenzyme 1A2 du cytochrome P450 et sans doute l'ISRS le moins susceptible de provoquer une interaction cliniquement significative avec la clozapine).

- Les concentrations plasmatiques de clozapine augmentent par suite de l'ingestion de caféine et diminuent de près de 50 % après 5 jours sans caféine.

Dans le cas des antidépresseurs tricycliques ou des antiarythmiques de type 1c, qui se lient à l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450, aucune interaction significative sur le plan clinique n'a été observée à ce jour.

L'ADMINISTRATION CONCOMITANTE DE MÉDICAMENTS RECONNUS POUR STIMULER L'ACTIVITÉ DES ENZYMES DU CYTOCHROME P450 PEUT ABAISSER LES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE CLOZAPINE.

- Les médicaments reconnus pour stimuler l'activité de l'isoenzyme 3A4 et avec lesquels des interactions médicamenteuses ont été signalées avec la clozapine comprennent par exemple la carbamazépine, la phénytoïne et la rifampicine.

- Parmi les inducteurs connus de l'activité de l'isoenzyme 1A2, on trouve l'oméprazole et le tabagisme (fumer du tabac). En cas d'abandon soudain du tabac, les concentrations plasmatiques de clozapine peuvent augmenter et ainsi entraîner une augmentation des effets indésirables.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dosing considerations

La thérapie avec GEN-CLOZAPINE (clozapine) doit être amorcée chez des patients hospitalisés ou chez des patients en clinique externe, à condition qu'une surveillance médicale soit disponible et qu'on puisse surveiller les signes vitaux pendant au moins 6 à 8 heures après les 2 ou 3 premières doses.

Lorsqu'on instaure le traitement chez les patients en clinique externe, il faut faire preuve d'une prudence particulière chez ceux qui reçoivent des benzodiazépines ou d'autres psychotropes, car ils peuvent présenter un risque accru de collapsus cardiaque accompagné d'arrêt respiratoire et/ou

d'arrêt cardiaque (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). De plus, il est conseillé d'être particulièrement vigilant avec les patients qui présentent une maladie cardiovasculaire ou des antécédents de crises (convulsions) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

GEN-CLOZAPINE est réservé aux patients dont la numération et la formule leucocytaires sont normales, et chez qui ces analyses peuvent être réalisées au moins une fois par semaine pendant les 26 premières semaines de traitement par la clozapine, au moins aux deux semaines pour les prochaines 26 semaines et au moins aux quatre semaines par la suite. Le suivi hématologique doit se poursuivre tant que le patient prend le médicament, ainsi que pendant au moins quatre semaines après l'arrêt du traitement.

La transition d'une analyse hebdomadaire à une analyse « aux deux semaines » ou d'une analyse « aux deux semaines » à une analyse « aux quatre semaines » doit être évaluée sur une base individuelle pour chaque patient après 26 et 52 semaines de traitement, respectivement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Cette décision doit être fondée sur le profil hématologique du patient au cours des premières 26 ou 52 semaines de thérapie (selon le cas), ainsi que sur le jugement clinique du médecin traitant conjugué, s'il ou elle le juge opportun, à l'avis d'un hématologue consultant, et sur la volonté du patient à poursuivre ses suivis hématologiques à une fréquence donnée. Par ailleurs, l'évaluation clinique doit prendre en compte des facteurs qui placeraient le patient dans un groupe à risque plus élevé. Les analyses hématologiques hebdomadaires devraient reprendre pour 6 semaines additionnelles si la thérapie est interrompue pendant plus de 3 jours. Si la clozapine est interrompue pendant 4 semaines ou plus, le suivi hebdomadaire est exigé pour 26 semaines additionnelles.

GEN-CLOZAPINE n'est disponible que par l'intermédiaire d'un système de distribution qui assure des analyses hématologiques hebdomadaires, aux deux semaines ou aux quatre semaines avant que ne soit livrée la provision de GEN-CLOZAPINE pour la période suivante (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**).

Mylan Pharmaceuticals ULC fournira aux fournisseurs autorisés* de clozapine qui le demandent le statut hématologique ou de « non admissibilité à la reprise » d'un patient, et ce, dans les 24 heures suivant réception d'une demande écrite (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**).

La posologie de GEN-CLOZAPINE doit être ajustée selon l'individu. Pour chaque patient, la plus faible dose efficace doit être utilisée.

Autres réseaux de surveillance et de distribution

L'introduction de clozapine produites par d'autres fabricants a eu pour conséquence la mise sur pied de registres et de réseaux de distribution propres à chaque fabricant.

Afin d'assurer l'utilisation sécuritaire et le suivi continu de tous les patients qui prennent de la clozapine, le médecin doit avoir obtenu le consentement du patient pour le partage éventuel des données hématologiques et d'autres données de sécurité avec les divers registres de clozapine.

* Le « fournisseur autorisé » est un fabricant détenteur d'un Avis de conformité valable pour la clozapine.

Les patients ne peuvent pas être transférés d'une marque de clozapine à une autre sans que ne soit rempli un nouveau formulaire d'enregistrement de patient, particulier à chaque registre, signé par le médecin traitant.

Si un patient est transféré d'une marque de clozapine à une autre, la fréquence du suivi hématologique peut rester telle quelle, à moins qu'un changement ne soit indiqué du point de vue clinique.

Posologie recommandée et modification posologique

Dose initiale – Suspension orale

Lors de la première utilisation d'un flacon ou lorsqu'il y a une sédimentation visible de la suspension, agitez vigoureusement la suspension de clozapine pendant 90 secondes. On doit laisser reposer la solution pendant 24 heures pour permettre la dissipation des bulles d'air avant l'utilisation. Autrement, on doit agiter le flacon pendant 10 secondes et administrer immédiatement la ou les dose(s) requise(s).

S'il s'avère nécessaire de diluer la suspension, on peut y ajouter de l'eau, mais pas de jus de fruit ni toute autre forme de liquide.

On doit administrer la suspension orale GEN-CLOZAPINE (clozapine) à raison de 0,25 mL (12,5 mg) une ou deux fois le premier jour, suivi d'une dose de 0,5 mL (25 mg) une ou deux fois le deuxième jour. Si le médicament est bien toléré, la dose quotidienne peut alors être augmentée graduellement par paliers de 0,5 mL à 1 mL (25mg à 50 mg), jusqu'à l'atteinte d'une dose cible de 6 - 9 mL/jour (300 – 450 mg/jour) sur une période de 2 semaines. Toute augmentation subséquente de la posologie, si nécessaire, devrait respecter un intervalle n'excédant pas une ou deux fois par semaine et se faire par paliers ne dépassant pas 2 mL (100 mg). Il importe d'user de prudence lors de l'ajustement de la posologie et d'opter pour un schéma à doses fractionnées afin de minimiser les risques d'hypotension, de convulsions et de sédation. (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**)

Dose initiale - Comprimés

Le premier jour, GEN-CLOZAPINE (clozapine) doit être administré à raison de une ou deux doses de 12,5 mg (un demi comprimé de 25 mg), suivis de un ou deux comprimé(s) de 25 mg le deuxième jour. Si elle est bien tolérée, la posologie peut être augmentée par tranches quotidiennes de 25 mg à 50 mg, pour atteindre une dose cible de 300-450 mg/jour au bout de deux semaines. Par la suite, les augmentations de posologie ne doivent se faire qu'une ou deux fois par semaine, par tranches ne devant pas dépasser 100 mg. En vue de minimiser les risques d'hypotension, de crises et de sédation, on doit faire preuve de prudence lors de la période d'ajustement de la dose et fractionner la posologie au besoin. (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**)

Passage de neuroleptiques antérieurs à la clozapine

Lorsqu'on instaure un traitement avec GEN-CLOZAPINE chez un patient traité aux neuroleptiques par voie orale, il est généralement conseillé de cesser, dans un premier temps, la prise de l'autre neuroleptique en diminuant progressivement la posologie. Une fois le neuroleptique complètement arrêté pendant au moins 24 heures, le traitement avec GEN-CLOZAPINE peut commencer tel que décrit ci-dessus. Il est généralement conseillé de ne pas combiner GEN-CLOZAPINE avec d'autres neuroleptiques.

Fourchette posologique thérapeutique

Chez la majorité des patients, on peut escompter une efficacité antipsychotique dans une fourchette de 300 à 600 mg/jour, pris en doses fractionnées. Il est possible de répartir la dose totale quotidienne de manière inégale, la majeure partie du médicament étant prise au coucher.

Puisque l'amélioration peut être progressive, il faut parfois attendre au-delà d'un mois de traitement avant d'obtenir un effet thérapeutique constant.

Dose maximale

À l'occasion, il se peut que certains patients nécessitent des doses supérieures à 600 mg/jour pour obtenir un effet thérapeutique acceptable. En raison de la possibilité d'une augmentation des effets indésirables (crises (convulsions) en particulier) à des doses quotidiennes de 600 mg ou plus, il faut être prudent lorsqu'on décide d'une posologie de 600 à 900 mg/jour. Il faut accorder suffisamment de temps aux patients pour répondre à une posologie donnée avant de songer à hausser la posologie. LA DOSE QUOTIDIENNE MAXIMALE NE DOIT PAS DÉPASSER 900 MG.

Dose d'entretien

Une fois que les bienfaits thérapeutiques sont entièrement atteints, de nombreux patients peuvent être effectivement maintenus à des doses plus faibles. Une diminution prudente de la posologie est recommandée jusqu'à la prise de 150 - 300 mg par jour en doses fractionnées. À des doses quotidiennes ne dépassant pas 200 mg, une seule administration au coucher peut s'avérer adéquate.

Considérations posologiques pour les populations particulières

Patients âgés de 60 ans ou plus : Chez les personnes âgées de 60 ans ou plus, le traitement doit être amorcé à une dose particulièrement faible de GEN-CLOZAPINE (12,5 mg le premier jour); la posologie doit ensuite être augmentée lentement, jusqu'à un maximum de 25 mg/jour.

Pédiatrie (< 18 ans) : Aucune étude n'a été menée chez des enfants. L'innocuité et l'efficacité de GEN-CLOZAPINE chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies.

Troubles cardiovasculaires

Chez les patients atteints de troubles cardiovasculaires (remarque : les troubles cardiovasculaires graves font partie des contre-indications du médicament), la dose initiale de GEN-CLOZAPINE doit être de 12,5 mg, administrée le premier jour du traitement, et l'augmentation de la dose doit se faire lentement, par petits paliers.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, la dose initiale doit être de 12,5 mg, administrée le premier jour du traitement, et l'augmentation de la dose doit se faire lentement, par petits paliers.

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, le traitement par GEN-CLOZAPINE doit être administré avec prudence et assorti d'une surveillance régulière de la fonction hépatique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Arrêt du traitement

Lorsqu'on envisage l'arrêt du traitement par GEN-CLOZAPINE, il est recommandé de réduire graduellement la dose au cours d'une période de 1 à 2 semaines. Cependant, si l'état du malade exige l'arrêt soudain du traitement (p.ex. : leucopénie grave ou toxicité cardiovasculaire), il faut surveiller le malade de près afin de déceler la réapparition des symptômes psychotiques et des symptômes liés au rebond cholinergique tels céphalées, nausées, vomissements et diarrhée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Reprise du traitement après une interruption

IL NE FAUT PAS REPRENDRE LE TRAITEMENT PAR GEN-CLOZAPINE CHEZ :

- **Les patients qui l'ont interrompu par suite d'une neutropénie (nombre absolu de polynucléaires neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/l$) ou d'une leucopénie grave (leucocytes $< 2,0 \times 10^9/l$, c'est-à-dire les patients qui ont reçu l'interdiction de reprendre le traitement);**
- **Les patients qui présentent une myocardite provoquée par la clozapine.**

Lorsqu'on reprend le traitement chez un patient qui avait cessé brièvement de prendre GEN-CLOZAPINE, c'est-à-dire durant deux jours ou plus, on recommande d'administrer, le premier jour, 12,5 mg (la moitié d'un comprimé dosé à 25 mg) une ou deux fois par jour (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** en ce qui concerne les directives relatives à la surveillance hématologique). Si cette dose est bien tolérée, il peut être possible d'atteindre à nouveau la dose thérapeutique, et ce, plus rapidement que lors de l'instauration du traitement initial.

D'autres précautions s'imposent lorsqu'on reprend le traitement par GEN-CLOZAPINE. Bien que les mécanismes qui sous-tendent certains des effets indésirables de GEN-CLOZAPINE ne soient pas connus, on peut imaginer que la réexposition du patient au médicament puisse augmenter le risque de manifestations défavorables et la gravité de celles-ci. Un tel phénomène s'observe, par exemple, lorsque des mécanismes immunitaires sont en cause. Par conséquent, chez un patient ayant souffert d'un arrêt respiratoire ou cardiaque suivant l'administration de la dose initiale et chez qui on a pu par la suite atteindre avec succès une dose thérapeutique, la reprise du traitement doit se faire avec une extrême prudence, même si le traitement n'a été interrompu que depuis 24 heures.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

Les signes et les symptômes du surdosage de clozapine sont les suivants : somnolence, léthargie, coma, aréflexie, confusion, agitation, délire, hyperréflexie, convulsions, sialorrhée, mydriase, vision trouble, thermolabilité, tachycardie, hypotension artérielle, collapsus, arythmies, bloc cardiaque, dépression ou insuffisance respiratoire, hallucinations, symptômes extrapyramidaux, pneumonie par aspiration et dyspnée.

À ce jour, la mortalité liée au surdosage aigu intentionnel ou accidentel de clozapine, dont l'issue est documentée, s'élève à environ 12 %. La plupart des décès étaient associés à une insuffisance cardiaque ou à une pneumonie consécutive à une aspiration et sont survenus à des doses

supérieures à 2 000 mg. Certains patients se sont rétablis après avoir ingéré une dose supérieure à 10 000 mg. Toutefois, on a observé que, chez quelques adultes, surtout ceux n'ayant pas été exposés antérieurement à la clozapine, l'ingestion de doses de 400 mg a provoqué un état comateux menaçant le pronostic vital et, dans un cas, la mort du patient. Chez de jeunes enfants, la prise de doses variant de 50 à 200 mg a entraîné une forte sédation ou un coma sans toutefois entraîner la mort.

Traitement du surdosage

Libérer les voies aériennes et les maintenir dégagées; assurer une oxygénation et une ventilation adéquates. Procéder à un lavage gastrique ou à l'administration de charbon activé dans les six heures suivant l'ingestion du médicament. L'administration de charbon activé, pouvant être accompagnée de sorbitol, est tout aussi ou plus efficace que le vomissement provoqué ou le lavage gastrique, et doit être envisagée dans le traitement du surdosage. Il est recommandé de surveiller la fonction cardiaque et les signes vitaux tout en prodiguant des soins d'appoint généraux. Il convient de surveiller le patient pendant plusieurs jours en raison du risque d'effets à retardement. Éviter d'utiliser l'épinéphrine pour traiter l'hypotension artérielle, et la quinidine et la procainamide pour traiter l'arythmie.

Il n'existe pas d'antidotes spécifiques contre GEN-CLOZAPINE. Il est peu probable qu'une diurèse osmotique, une dialyse, une hémoperfusion et une exsanguino-transfusion soient d'une quelconque utilité.

Dans le traitement du surdosage, le médecin devrait envisager la possibilité d'une intoxication par plusieurs substances médicamenteuses.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

GEN-CLOZAPINE (clozapine), un dérivé de la dibenzodiazépine, est un antipsychotique atypique parce que son profil de liaison aux récepteurs de la dopamine et ses effets sur divers comportements influencés par la dopamine se distinguent de ceux qui caractérisent les antipsychotiques traditionnels. Contrairement aux antipsychotiques traditionnels, la clozapine n'élève pas, sinon que peu, les taux de prolactine. La clozapine exerce une activité anticholinergique, adrénolytique, antihistaminique et antisérotoninergique puissante.

Pharmacodynamique

Des essais contrôlés indiquent que la clozapine améliore tant les symptômes positifs que les symptômes négatifs.

Il peut arriver, en de rares occasions, que les patients signalent une intensification de l'activité onirique au cours du traitement par la clozapine. La période de sommeil paradoxal augmente alors et représente 85 % de la période de sommeil total. Chez ces patients, le sommeil paradoxal se manifeste presque immédiatement après l'endormissement.

L'examen de l'EEG chez l'être humain indique que la clozapine, à l'instar des antipsychotiques classiques, augmente l'activité delta et thêta et ralentit les fréquences alpha dominantes. La synchronisation s'accroît et s'accompagne parfois de la formation de pointes et de pointes-ondes.

Pharmacocinétique

Absorption : Après l'administration orale, l'absorption de la clozapine est de 90 à 95 %. Les aliments ne modifient ni la vitesse ni le taux d'absorption. La clozapine est par ailleurs soumise à un effet de premier passage, de sorte que sa biodisponibilité absolue est de 50 à 60 %.

Distribution : Les concentrations plasmatiques varient largement d'un sujet à l'autre et atteignent un pic en 2,5 heures environ (éventail : 1 à 6 heures) après l'administration de la dose. Dans un éventail posologique de 37,5 mg à 150 mg, deux fois par jour, l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) augmentent de façon linéaire et proportionnellement à la dose. Environ 95 % de la clozapine se lie aux protéines plasmatiques.

Biotransformation/Métabolisme : La clozapine est presque entièrement métabolisée avant d'être excrétée. La clozapine est convertie en norclozapine (clozapine déméthylée) par les isoenzymes CYP1A2 et 3A4 et en clozapine N-oxyde par l'isoenzyme 3A4, et métabolisée dans une certaine mesure par les isoenzymes CYP2C19 et 2D6. Selon de récentes études, il existe une corrélation significative entre les concentrations plasmatiques de clozapine et la réponse clinique. Les concentrations de clozapine et de son principal métabolite, la norclozapine, étaient significativement plus élevées chez les répondeurs que chez les non-répondeurs, bien que les doses moyennes de clozapine aient été identiques dans les deux groupes. Parmi les principaux métabolites, seule la norclozapine s'est avérée active. Les patients qui ont répondu au traitement présentaient des concentrations plasmatiques de clozapine d'au moins 350 à 370 ng/mL.

Excrétion : L'élimination de la clozapine est biphasique et sa demi-vie est de 12 heures en moyenne (éventail de 6 à 30 heures, calculé dans le cadre de trois essais *in vivo* menés à l'état d'équilibre). Après l'administration de doses uniques de 75 mg, la demi-vie d'élimination moyenne était de 7,9 heures; elle est passée à 14,2 heures lorsque l'état d'équilibre a été atteint après l'administration de doses quotidiennes de 75 mg pendant au moins 7 jours.

Seules des quantités infimes de la clozapine inchangée sont décelées dans l'urine et les fèces. Environ 50 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine, et 30 % dans les fèces.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (entre 15°C et 30°C), à l'abri de la chaleur.

Conserver dans le contenant d'origine.

On peut utiliser la suspension de clozapine pendant une période de 90 jours après avoir ouvert le flacon.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés de GEN-CLOZAPINE, 25 mg - Chaque comprimé est jaune pâle, rond, à rebords biseautés, avec « CZ » sur « 25 » (effigie) gravé sur un côté et « G » / « G » (sécable sous pression) de l'autre côté et contient 25 mg de clozapine. Disponible en flacons de 100 comprimés.

Les comprimés de GEN-CLOZAPINE, 50 mg - Chaque comprimé est jaune pâle, rond, plat à rebords biseautés, avec « CZ » sur « 50 » (effigie) gravé sur un côté et « G | G » (sécable sous pression) de l'autre côté et contient 50 mg de clozapine. Disponible en flacons de 100 comprimés.

Les comprimés de GEN-CLOZAPINE, 100 mg - Chaque comprimé est jaune pale, rond, à rebords biseautés, avec « CZ » sur « 100 » (effigie) gravé sur un côté et « G » / « G » (sécable sous pression) de l'autre côté et contient 100 mg de clozapine. Disponible en flacons de 100 comprimés.

Les comprimés de GEN-CLOZAPINE, 200 mg - Chaque comprimé est jaune pale, oblong, convexe normal, avec « CZ | 200 » gravé sur un côté et « G | G » de l'autre côté et contient 200 mg de clozapine. Disponible en flacons de 100 comprimés.

La suspension orale GEN-CLOZAPINE à 50 mg/ml est une suspension jaune fluide disponible en flacons de verre ambrée de 125 ml, présentés dans une boîte contenant un adaptateur de flacon et deux distributeurs gradués pour administration orale (1 distributeur oral de 1 ml et 1 distributeur oral de 10 ml) pour la distribution et l'administration de la suspension.

GEN-CLOZAPINE n'est disponible que par l'intermédiaire d'un système de distribution qui assure des analyses hématologiques hebdomadaires, aux deux semaines ou aux quatre semaines avant que ne soit livrée la provision de médicament pour la période suivante (voir **INDICATIONS**).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

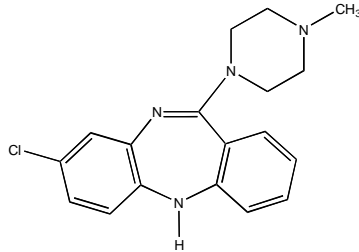
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Clozapine

Appellation chimique : 8-chloro-11-(4-méthyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]- diazépine

Formule structurale :



Masse moléculaire : 326,83 g/mol.

Description : La clozapine est une poudre jaune, cristalline, dont la marge de fusion se situe entre 182,0° et 186,0°C. Les valeurs pKa (1) et pKa (2) sont de 3,70 et 7,60, respectivement. La clozapine est insoluble dans l'eau, librement soluble dans l'acide acétique 1N et le dichlorométhane, et soluble dans l'éthanol et le méthanol.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité - Comprimés

Une étude de bioéquivalence à dose unique, avec permutation auprès de sujets à jeun et une étude de bioéquivalence à dose unique, avec permutation, auprès de sujets alimentés, ont été menées pour comparer la biodisponibilité d'une dose unique de 12,5 mg (un demi-comprimé de clozapine à 25 mg) du produit à l'essai, Gen-Clozapine (Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada) par rapport au produit de référence canadien, Clozaril® (Novartis Canada Inc., Canada). Les résultats de ces deux essais sont résumés dans les tableaux suivants :

**TABLEAUX RÉSUMANT LES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ
ÉTUDE À DOSE UNIQUE AVEC PERMUTATION; SUJETS À JEUN**

Clozapine (Un demi-comprimé x 25 mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (%CV)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _{0-t} (ng•h/mL)	225,4 272,6 (61,4)	221,5 263,2 (56,5)	102	97-110
ASC _{inf} (ng•h/mL)	235,9 293,1 (67,7)	234,8 294,6 (59,7)	100	95-109
C _{MAX} (ng/mL)	21,16 23,61 (35,9)	19,64 21,60 (37,0)	108	100-116
T _{MAX} § (h)	2,26 (65,9)	2,37 (59,4)		
T _{1/2} § (h)	16,57 (29,8)	16,89 (26,0)		

* Pr GEN-CLOZAPINE, un demi-comprimé à 25 mg, Mylan Pharmaceuticals ULC.

† Pr CLOZARIL®, un demi-comprimé à 25 mg, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. (Acheté au Canada).

§ Exprimée uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV %).

**TABLEAUX RÉSUMANT LES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ
ÉTUDE À DOSE UNIQUE AVEC PERMUTATION; SUJETS ALIMENTÉS**

<p align="center">Clozapine (Un demi-comprimé x 25 mg) À partir de données mesurées</p> <p align="center">Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (%CV)</p>				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _{0-t} (ng•h/mL)	233,8 262,8 (42,1)	232,0 261,0 (39,2)	101	97-105
ASC _{inf} (ng•h/mL)	241,2 271,7 (44,3)	238,9 274,0 (42,9)	101	97-105
C _{MAX} (ng/mL)	20,92 23,08 (41,6)	20,10 22,39 (41,4)	104	95-115
T _{MAX} § (h)	2,36 (53,9)	2,74 (53,2)		
T _{1/2} § (h)	13,94 (26,6)	14,30 (27,8)		

* Pr GEN-CLOZAPINE, un demi-comprimé à 25 mg, Mylan Pharmaceuticals ULC.

† Pr CLOZARIL®, un demi-comprimé à 25 mg, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. (Acheté au Canada).

§ Exprimée uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV %).

Études comparatives de biodisponibilité –Suspension orale

Une étude croisée avec permutation à répartition aléatoire, à dose multiples, à l'état d'équilibre, comportant deux périodes et deux traitements a été menée en insu auprès de 20 patients souffrant de schizophrénie chronique ou subchronique déjà sous traitement par la clozapine, dans le but de déterminer la bioéquivalence de la suspension orale Gen-Clozapine à 50 mg/mL oral suspension (Mylan Pharmaceuticals ULC) aux comprimés Clozaril à 100 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) après l'administration d'une seule dose de 100 mg (1 × 100 mg) [ou l'administration de doses multiples de 100 mg pour une posologie quotidienne totale de 200 mg, 400 mg ou 600 mg] deux fois par jour [fractionnée en deux doses égales, le matin et le soir] pendant dix jours consécutifs.

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Clozapine (Dose normalisée à 100 mg deux fois par jour) À partir de données mesurées non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{tau} (ng•hr/mL)	2284,07 2509,18 (49,72)	2562,24 2939,22 (62,71)	89,14 %	82,95 % - 95,80 %
C _{max} (ng /mL)	287,22 314,66 (47,24)	307,93 348,80 (57,94)	93,27 %	81,78 % - 106,38 %
C _{min} (ng /mL)	116,99 134,48 (59,57)	133,42 161,82 (76,59)	87,68 %	78,30 % - 98,19 %
T _{max} § (h)	2,32 (52,95)	3,06 (45,74)		
FL§ (%)	91,50 (46,42)	81,62 (26,65)		

* Suspension orale Gen-Clozapine à 50 mg/mL (Mylan Pharmaceuticals ULC).

† Les comprimés Clozaril* à 100 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) ont été achetés au Canada.

§ Valeurs exprimées uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

Données d'essai clinique sur le comportement suicidaire (Étude InterSePT)

L'Étude internationale sur la prévention du suicide (InterSePT) ABA 451 était un essai prospectif, en ouvert, randomisé, international, en contrôle parallèle comparant la clozapine à l'olanzapine sur une période de deux ans, avec environ 490 patients par groupe étudié.

Design de l'essai

Les patients ont été diagnostiqués schizophrènes ou atteints de trouble schizo-affectif selon les critères DSM-IV, et rencontraient au moins un des critères suivants afin d'être considérés à haut risque de suicide : a) une tentative de suicide, ou hospitalisation pour prévenir une tentative, au cours des trois dernières années; ou b) des idées suicidaires, de modérées à graves, avec soit une composante dépressive ou des hallucinations impératives, au cours de la dernière semaine. Le quart (27 %) de la population à l'étude était considéré « réfractaires au traitement ».

Compte tenu la nature à haut risque de la population étudiée, on a permis aux principaux investigateurs (PI) de traiter les patients selon ce qu'ils jugeaient nécessaire, y compris les médications concomitantes, les thérapies sans médicament et les hospitalisations. Les PI et les patients étaient tous deux conscient de l'affectation du groupe étudié.

Mesures d'efficacité

La première mesure d'efficacité était le délai encouru avant que ne survienne un premier événement soit de Type I ou de Type II.

Les PI sans aveugle avaient la responsabilité d'identifier les événements de Type I : une tentative de suicide, ou le jugement qu'une hospitalisation/surveillance accrue était nécessaire pour éviter une tentative. Dans le cas d'événements de Type I, toute information pertinente provenant des PI était mise en aveugle et transmise à un groupe d'experts en aveugle (le *Suicide Monitoring Board*) pour confirmation finale de chacun des potentiels événements de Type I. Des psychiatres en aveugle, qui évaluaient les patients à intervalles prédéterminés, étaient responsables de l'identification des événements de Type II : « grande détérioration » ou « très grande détérioration » par rapport aux références de base sur l'échelle d'impression clinique globale sur la gravité de la suicidalité - psychiatre en aveugle (CGI-SS-BP).

Résultats

L'analyse selon la méthode de régression à risques proportionnels de Cox démontre que dans le cadre de l'essai InterSePT, on a constaté une réduction de 26% du risque de tentative de suicide ou d'hospitalisation pour éviter le suicide (événement de Type I) pour les patients traités par la clozapine par rapport aux patients traités avec l'olanzapine ($p=0,02$; ratio de risque de 0,74 [95 % I.C. : 0,57;0,96]).

Les facteurs empêchant l'approbation réglementaire d'une indication de clozapine pour traiter le risque de comportement suicidaire récurrent chez les patients schizophrènes ou atteints de trouble schizo-affectif :

1. La forte dépendance du jugement clinique en matière de paramètres, combinée au fait que les investigateurs principaux n'étaient pas en aveugle quant au groupe étudié, crée un potentiel de résultats biaisés.
2. Des indications séparées pour le domaine de comportement suicidaire récurrent versus celui de la psychose requièrent une conclusion démontrant que les deux domaines sont indépendants; actuellement, les preuves sont insuffisantes pour permettre une telle conclusion.
3. Les soucis habituels quant à la généralisabilité des résultats d'études aux patients individuels en pratique clinique sont amplifiés dans ce domaine thérapeutique. Étant donné que la schizophrénie est associée à un risque de suicide accru à long terme, la durée de deux ans de cette étude en limite la généralisabilité. Plusieurs des patients dans cette étude comptaient de multiples facteurs de risque de suicide; la nature variable et dynamique des facteurs de risque et de protection, et l'imprévisibilité de l'interaction avec des circonstances de vie uniques limitent davantage la généralisabilité, tout comme les efforts inhabituels faits en cours d'étude pour prévenir une tentative de suicide, y compris de fréquents contacts patient-clinicien.
4. Puisque les décisions concernant les traitements concomitants ont été prises par des PI sans aveugle, le résultat post-hoc indiquant que le groupe sous clozapine avait reçu une

médication psychotrope beaucoup moins significative que le groupe recevant l'olanzapine n'est pas facilement interprétable.

5. Ceci constitue le seul essai prospectif randomisé.

Conclusion

Sous l'indication canadienne présentement approuvée, la clozapine est déjà disponible pour un pourcentage substantiel de patients psychotiques à risque de suicide, étant donné la fréquence des problèmes de tolérance et le fait qu'une réponse complète aux antipsychotiques est rare. L'étude InterSePT est une source d'information additionnelle en ce qui concerne ces patients.

Même si les résultats InterSePT génèrent des hypothèses, ils ne réussissent pas à fournir des preuves suffisantes pour supporter l'innocuité et l'efficacité de l'utilisation de la clozapine chez des patients qui sont naïfs aux antipsychotiques ou souffrent de trouble schizo-affectif.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La clozapine se distingue des neuroleptiques classiques par le fait qu'elle ne provoque pas les effets caractéristiques de blocage des récepteurs de dopamine (DA), c'est-à-dire antagonisme du comportement stéréotypé provoqué par l'apomorphine ou l'amphétamine, catalepsie et hypersensibilité des récepteurs de DA à la suite d'une administration répétée.

La clozapine inhibe la réaction d'évitement conditionnée, quoiqu'à des doses quelque peu plus élevées que celles qui atténuent l'activité locomotrice. La clozapine provoque l'hypothermie et exerce une puissante activité anti-agressive contre le comportement agonistique provoqué par l'isolation.

La clozapine exerce une puissante activité anticholinergique comme l'ont démontré les études *in vivo* (tremblements provoqué par l'oxotremorine), les études *in vitro* (tissu isolé - contractions provoquées par l'acétylcholine) et les études portant sur la liaison (^3H -QNB).

La clozapine exerce une puissante activité antihistaminique comme l'ont démontré les études *in vivo* (bronchoconstriction provoquée par l'histamine) et *in vitro* (iléum isolé - contractions provoquées par l'histamine).

La clozapine exerce une puissante activité antisérotoninergique, comme l'ont démontré les études *in vivo* (comportements provoqués 5-HTP) et *in vitro* (utérus isolé - contractions provoquée par 5 HT).

La clozapine se lie à divers types de récepteurs, surtout sérotoninergiques (S_2), alpha-adrénergiques et histaminergiques (H_1). Elle exerce une faible activité de blocage des récepteurs de dopamine pour D_1 , D_2 , D_3 et D_5 , mais est très puissante pour le récepteur D_4 .

La plupart des neuroleptiques augmentent la synthèse et la libération de la dopamine (DA) dans le nigrostriatum au moins dans la même mesure que dans le système mésolimbique. La clozapine est atypique en ce qu'elle augmente la synthèse et la libération de DA davantage dans le système

mésolimbique que dans le système nigro-strié. Puisque le blocage de récepteurs de dopamine dans le corpus striatum est considéré comme responsable des symptômes extrapyramidaux observés chez les patients, cet effet différentiel de la clozapine peut expliquer le peu d'effets indésirables extrapyramidaux encourus avec ce médicament.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de la clozapine est la suivante :

Espèce	Sexe	Voie	LD₅₀ (mg/kg)
Souris	M, F	IV	61
	M, F	IP	90
	M	Orale	210
	F	Orale	190
Rat	M, F	IV	58
	M	IM	228
	F	IM	198
	M	Orale	325
	F	Orale	225
Cobaye	M	Orale	510
	F	Orale	681
Chien	M, F	Orale	145

Toxicité à long terme – Rats

Étude de toxicité orale de 26 semaines chez les rats : La clozapine a été administrée à des rats dans une solution par gavage quotidien, 5 jours par semaine, pendant 26 semaines. Les doses utilisées étaient de 10, 20 et 40 mg/kg/jour. Les paramètres examinés incluaient les signes cliniques, le poids vif, l'hématologie, les données biologiques, l'analyse d'urine, une autopsie complète (avec pesée des organes) et un examen histologique.

Dix mg/kg/jour ont produit une légère augmentation du poids du foie chez les mâles. Les doses de 20 et 40 mg/kg/jour ont causé une sédation durant les premières semaines et une agressivité durant les dernières semaines de l'étude. Le gain pondéral était quelque peu troublé et le poids absolu et relatif du foie était légèrement en hausse. Chez les mâles, le préestomac était légèrement dilaté.

Études de toxicité orale de 100 semaines chez les rats : Les rats ont reçu de la clozapine mélangée à leurs aliments, à des concentrations correspondant à 15, 31 et 74 mg/kg/jour pendant 100 semaines. Un groupe témoin a reçu une alimentation sans médicament. L'objet principal de l'étude consistait à détecter tout potentiel cancérigène du médicament chez les rats (voir Cancérogénicité). De plus, les paramètres suivants ont été étudiés : poids vif, consommation d'aliments, signes cliniques, hématologie, analyse biochimique sanguine, analyse d'urine, analyse chimique de l'urine, autopsie complète (y compris pesée des organes) et histologie de 30 organes.

Durant l'étude, on a observé l'apparition, liée à la dose et au temps, d'une augmentation de lipopigments dans divers organes. À 31 et 74/mg/kg/jour, l'augmentation des lipopigments s'est manifestée dans la thyroïde, le cerveau, les reins, le foie, le cœur, la rate et les muscles locomoteurs des animaux mourants ou sacrifiés au bout d'un an. Lors de l'examen terminal (100 semaines), le pigment a également été décelé sur la thyroïde, le cœur et le cerveau avec une dose de 15 mg/kg/jour. La présence d'une hausse des pigments n'était pas associée à des changements indésirables significatifs.

Le foie indiquait des changements microscopiques aux trois doses, en particulier, une vacuolisation centro-lobulaire et un gonflement des hépatocytes, en plus d'une hausse du poids du foie. Les effets dépendaient de la dose. À 31 mg/kg/jour, l'urine était rougie (probablement à cause d'un métabolite). Les niveaux d'azote uréique du sang et de transaminase pyruvique (SGPT) étaient

légèrement en hausse à 26 et 100 semaines. Des modifications dégénératives ont été constatées dans les testicules et les muscles locomoteurs. Ces constatations étaient plus importantes à la dose élevée. La mortalité générale était marginalement élevée chez les rats traités par rapport aux témoins, mais aucune dépendance à la dose n'a été constatée.

Étude de toxicité orale de 24 mois sur les rats : Les rats ont reçu de la clozapine mélangée à leurs aliments, à des concentrations correspondant à 3, 10 et 35 mg/kg/jour pendant 108 semaines. Un groupe témoin a reçu des aliments sans médicament. L'objet de l'étude consistait à déceler tout effet toxique chronique, y compris le potentiel cancérigène du médicament chez les rats (voir Cancérogénicité). Les paramètres suivants ont été étudiés : poids vif, consommation d'aliments, signes cliniques, hématologie, analyse biochimique sanguine, autopsie complète (y compris pesée des organes) et histologie de 33 organes.

La mortalité des rats traités par la clozapine était comparable à celle des rats témoins à tout moment.

À l'exception d'une pigmentation de lipofuscine similaire à celle observée dans l'étude de toxicité orale de 100 semaines, les traitements ne semblent pas avoir affecté la manifestation de maladies dont on aurait pu anticiper le développement spontané chez les rats de laboratoire.

Toxicité à long terme - Souris

Étude de toxicité orale de 78 semaines sur les souris : Les souris ont reçu de la clozapine mélangée à leurs aliments pendant 78 semaines, à une dose initiale d'environ 40 mg/kg/jour. À partir de la 32^e semaine, la moitié des souris traitées a reçu une dose d'environ 75 mg/kg/jour. Même si l'objet de l'étude consistait principalement à déceler tout potentiel cancérigène du médicament (voir Cancérogénicité), les paramètres suivants ont été étudiés : poids vif, consommation d'aliments, hématologie, analyse biochimique sanguine, analyse d'urine, autopsie complète (y compris pesée des organes) et histologie des principaux organes.

Durant les premières semaines de traitement, jusqu'à 40 % des souris (y compris les témoins) présentaient des lésions occasionnelles de la peau, d'étiologie inconnue, qui ont été traitées pendant de brèves périodes à l'aide de médicaments antibiotiques et antimycosiques. Le résultat de la pathologie clinique était anodin, sauf en ce qui concerne une légère hausse des taux sériques de

glutamo-oxalacétique transaminase chez les souris traitées à la 78^e semaine. Toutefois, l'histologie du foie n'a révélé aucun signe d'hépatotoxicité.

Toxicité à long terme - Chiens

Étude de toxicité orale de 13 semaines sur les chiens : La clozapine a été administrée en capsule de gélatine à des beagles 7 jours par semaine, pendant 13 semaines. Des doses de 5, 10 et 20 mg/kg/jour ont été administrées. Les paramètres suivants ont été étudiés : poids vif, consommation d'aliments, signes cliniques, examens physiques et neurologiques, électrocardiographie, hématologie, données biologiques, analyse d'urine, autopsie complète (y compris pesée des organes) et histologie.

À toutes les doses, les signes suivants ont été observés (avec preuve de dépendance à la dose) : sédation, détente musculaire, myosis, larmolement, salivation, tremblements musculaires, prolapsus des membranes nictitantes, irascibilité et vomissements. Tous les signes se sont résorbés 12 heures après l'administration du médicament, à l'exception de la salivation qui a parfois persisté pendant 24 heures. Aucune modification toxicologique n'a été observée, à l'exception d'une certaine hausse du poids du foie chez certains chiens, par rapport au groupe témoin, mais il n'y avait aucun signe de dépendance à la dose. L'une des chiennes recevant la dose moyenne est morte après 25 jours de traitement. L'autopsie a révélé que la mort était due à une pneumonie aiguë, sans lien avec le médicament. Il n'y a eu aucun autre décès, quelle que soit la dose.

Toxicité orale chez les chiens - administration de doses croissantes : La clozapine a été administrée par voie orale en capsules de gélatine à des chiens de race beagle, à des doses qui augmentaient quotidiennement, 7 jours par semaine, pendant 13 semaines. Au cours de la période d'administration, la dose est progressivement passée de 20 à 90 mg/kg/jour. Cette posologie élevée a été maintenue de la 9^e à la 13^e semaine. Par la suite, la moitié des chiens a été sacrifiée, tandis que les chiens restants ont commencé une période de retour à la normale de 8 semaines sans médicament, avant d'être sacrifiés.

Au départ, avec des doses de 20 à 30 mg/kg/jour, les chiens ont manifesté une légère parésie, un prolapsus de la membrane nictitante, une salivation, des tremblements et une dacryorrhée distincte. À dose plus élevée, ces signes se sont accentués. De plus, on a assisté à un développement de

myosis, de posture artificielle, de tachypnée et d'agressivité. Deux des chiens ont manifesté des convulsions et une ataxie. Tous les signes indésirables se sont résorbés deux semaines après la dernière administration du médicament. Le tracé des ÉCG a révélé une baisse du rythme cardiaque, une prolongation des intervalles QT et de l'onde T à double pic chez certains conducteurs. Les modifications des ECG ont disparu 4 semaines après le retrait de la clozapine. Tous les autres examens cliniques et post mortem ont révélé des changements qui n'étaient probablement pas provoqués par le médicament, exception faite d'une possible augmentation du poids des reins. Les examens microscopiques se sont révélés anodins. En gros, la dose finale atteinte était d'environ 60 % de la DL₅₀ aiguë.

Étude de toxicité orale d'un an sur les chiens : La clozapine a été administrée par voie orale sous forme de capsules de gélatine à des chiens de race beagle à des doses de 5, 10 et 20 mg/kg/jour pendant 4 semaines, puis à 7,5, 15 et 30 mg/kg/jour. Le médicament a été administré 7 jours par semaine. Un groupe témoin a reçu des capsules de gélatine vides. Les paramètres mesurés étaient les mêmes que ceux décrits auparavant.

Les effets cliniques dus à l'action pharmacologique du médicament (c'est-à-dire, salivation, apathie, légers tremblements et diarrhée) se sont produits à toutes les doses, selon de la dose. Toutefois, aucun effet toxique spécifique et aucune preuve non spécifique de surdosage ne se sont manifestés. Chez certains chiens, on a constaté des lésions mineures coïncidentes, mais aucun lien avec l'administration du médicament n'a pu être établi.

Toxicité à long terme - Primates

Étude de toxicité orale de deux ans sur le macaque rhésus : La clozapine a été administrée en capsules de gélatine, 7 jours par semaine, pendant 104 semaines. Les doses étaient de 3 et 20 mg/kg/jour (la dose élevée se situait entre 15 et 30 mg/kg/jour durant les premières semaines). Les paramètres examinés incluaient l'observation clinique, le poids vif, l'hématologie, les données biologiques, l'électrocardiographie, l'ophtalmoscopie ainsi qu'une autopsie complète avec une investigation histologique de deux macaques par dose après 52 semaines et de deux autres macaques par dose après 104 semaines.

Trois mg/kg/jour ont produit de légers signes transitoires cliniques (sédation et ptose le 1^{er} jour) et des modifications hématologiques mineures durant les premières semaines (légères chutes de la numération érythrocytaire et leucocytaire, sans développement d'anémie ni de leucopénie). Les tracés de l'ÉCG ont montré une légère prolongation des intervalles QT chez certains macaques à intervalles sporadiques, surtout pendant la première année. On considère que cette dose est « sans effet toxique » pour le macaque. À 20 mg/kg/jour, les signes cliniques suivants se sont manifestés : sédation, ptose et salivation. Le gain pondéral était altéré et on a noté de légères chutes de la numération érythrocytaire et leucocytaire, même si aucun cas d'anémie ni de leucopénie ne s'est manifesté. Les modifications de l'ÉCG ressemblaient à celles constatées à faible dose, même si ces modifications survenaient moins souvent durant la deuxième année. Après une année, on a noté une légère hausse du dépôt de lipopigments dans les fibres du myocarde au moment de l'autopsie. Après deux ans, on a constaté une nette décoloration brune de la muqueuse du cœur et de la vessie, avec pigmentation. Un pigment semblable a également été décelé par voie microscopique dans les neurones du SNC et de la muqueuse de la vésicule biliaire. Le poids de la rate avait légèrement augmenté. Toutefois, aucune toxicologie spécifique d'organe n'a été constatée.

Cancérogénicité

Rats : Dans les études de toxicité orale de 100 semaines et de 24 mois décrites plus haut, on n'a constaté aucune incidence accrue de tumeurs chez les animaux traités. Par ailleurs, les tumeurs ne se sont pas manifestées plus tôt chez les animaux traités que chez les témoins et on n'a trouvé aucune différence du schéma des tumeurs chez les rats témoins et les rats traités.

Souris : Une étude de cancérogénicité de 78 semaines a été effectuée selon les explications précédentes (voir Toxicité à long terme). Dans une deuxième étude, des souris ont reçu de la clozapine mélangée à leurs aliments pendant 18 mois, à des doses moyennes de 6, 21 et 61 mg/kg/jour. Les paramètres examinés étaient le poids vif, la prise d'aliments, l'hématologie terminale, une autopsie complète et une microscopie complète de tous les principaux organes. Dans les deux études, l'incidence de tumeurs était analogue chez les souris traitées et chez les souris témoins. On n'a constaté aucune modification de la prépondérance d'un type particulier de tumeur dans aucun des groupes traités.

Mutagénicité

Aucun signe d'effets mutagènes de la clozapine n'a été décelé dans quatre épreuves : 1. Ames salmonella, 2. synthèse réparatrice de l'ADN (UDS) *in vitro* des hépatocytes des rats, 3. cellules V79 du hamster chinois *in vitro*, 4. micronoyau chez la souris *in vivo*.

Reproduction et tératologie

Études de tératologie chez les rats et les lapins : Des rates et lapines gravides ont reçu de la clozapine par voie orale durant l'organogenèse (jours 5 à 16 de la gestation chez les rates, jours 6 à 18 de la gestation chez les lapines). Des doses de 20 et de 40 mg/kg/jour ont été dissoutes dans l'eau et administrées par gavage. Les groupes témoins ont reçu de l'eau. Les mères ont été sacrifiées à terme et examinées avec leurs fœtus. On a évalué les paramètres maternels, fœtaux et ceux de la portée.

La clozapine aux doses administrées n'a eu aucun effet apparent sur les paramètres maternels, fœtaux, ni sur ceux de la portée. Chez les lapines, le traitement a atténué le gain pondéral durant l'administration du médicament, et celui-ci n'a pas été compensé pendant le reste de la gestation. Toutefois, aucun changement lié au médicament sur le plan des données de la gestation, de la portée ou des fœtus n'a été observé, sauf une légère réduction du poids fœtal moyen (dans des limites normales).

Étude de fertilité chez les rats : Avant leur accouplement, des rats et des rates ont été traités à la clozapine pendant 70 et 14 jours, respectivement. Des doses de 20 et de 40 mg/kg/jour dissoutes dans de l'eau ont été administrées par gavage. Les groupes témoins ont reçu de l'eau normale par gavage. Au 13^e jour de gestation, la moitié des mères a été sacrifiée. Leur appareil génital et l'état des fœtus ont été inspectés. Les mères restantes ont pu mettre bas, et les petits ont été sacrifiés le 21^e jour post-partum et examinés pour déceler les anomalies.

À la fin du traitement, les mâles traités aux deux doses présentaient un gain pondéral altéré par rapport aux témoins. On a constaté une sédation à 40 mg/kg/jour et une excitation à 20 mg/kg/jour. La fertilité n'a pas été altérée. La gestation, le développement fœtal et postnatal des petits ont été normaux tout au long de l'étude.

Chez les femelles, la période de traitement de 2 semaines n'a eu aucun effet indésirable sur le gain pondéral. Les effets pharmacologiques observés étaient similaires à ceux constatés chez les mâles. Le taux de gestation était remarquablement élevé dans le groupe à 40 mg/kg, mais associé à un nombre légèrement plus élevé de morts intra-utérines. Aucune anomalie n'a été observée chez les fœtus ou les animaux nouveau-nés. Tout au long de l'étude, la naissance et le développement postnatal se sont révélés normaux.

Étude périnatale chez les rats : Les rates fécondées ont reçu de la clozapine par gavage à des doses de 20 et 40 mg/kg/jour pendant le dernier tiers de la gestation, jusqu'au 21^e jour post-partum. Les animaux témoins ont reçu de l'eau. Les observations sur les fœtus ont été réalisées à la naissance et durant la période postnatale.

Une altération du gain pondéral, dépendante de la dose, s'est manifestée chez les mères. À 40 mg/kg/jour, on a constaté une perte pondérale certaine. La taille de la portée et le poids de la portée respectaient les limites normales, même si on a constaté une légère réduction dépendante de la dose. Le taux de survie et le poids moyen de la progéniture étaient moins élevés en fin de lactation que ceux des témoins. La progéniture manifestait une excitabilité accrue.

Étude des générations chez les rats : On a laissé la progéniture des trois groupes de l'étude ci-haut (témoins, 20 et 40 mg/kg/jour) atteindre la maturité sexuelle et s'accoupler. On a eu recours à six combinaisons possibles entre groupes (mâles témoins avec femelles à 40 mg/kg, mâles témoins avec femelles à 20 mg/kg, mâles à 40 mg/kg avec femelles témoins, mâles à 20 mg/kg avec femelles témoins, mâles à 20 mg/kg avec femelles à la même dose, mâles à 40 mg/kg avec femelles à la même dose). Les taux de gravidité et les données concernant la portée, ainsi que le développement postnatal de la génération F₂, ont été étudiés.

On n'a détecté aucun écart par rapport aux valeurs normales dans les 6 groupes, on n'a pas non plus noté de différence au sein de chaque groupe. Sur la foi de ces résultats, on peut conclure que l'administration de clozapine n'a pas eu d'effet sur la génération F₂.

Autres études

Dans plusieurs systèmes d'essai employant des cellules de moelle osseuse animale, la clozapine, ainsi que certains autres médicaments pouvant provoquer une agranulocytose, ont démontré avoir un effet supprimant sur la division des cellules. Toutefois, la pertinence de ces modèles en vue de prédire la toxicité potentielle de la moelle osseuse reste entièrement à établir.

RÉFÉRENCES

PRÉCLINIQUE

1. Anden NE, Grabowska-Anden M. Contributions of α -adrenoreceptor blockade to extrapyramidal effects of neuroleptic drugs. *J Neural Trans* 1980; Suppl. 16: 83-93.
2. Borison RL, Fields JZ, Diamond BI. Site-specific blockade of dopamine receptors by neuroleptic agents in human brain. *Neuropharmacology* 1981; 20: 1321-1322.
3. Creese I, Stuart EL. Dopamine receptors: A classification. *J Clin Psychopharmacol* 1982; 2: 329-335.
4. Huff RM, Adams RN. Dopamine release in N. accumbens and striatum by clozapine: Simultaneous monitoring by *in vivo* electrochemistry. *Neuropharmacology* 1980; 19: 587-590.
5. Moore NC, Gershon S. Which Atypical Antipsychotics are Identified by Screening Tests? *Clin Neuropharmacol* 1989; 12: 167-184.
6. Nielson EN, Jepsen SA. Antagonism of the amphetamine cue by both classical and atypical antipsychotic drugs. *Eur J Pharmacol* 1985; 111: 167-176.
7. Richelson E. Pharmacology of neuroleptics in use in the United States. *J Clin Psychiat* 1985; 4: 8-14.
8. Sayers AC, Amsler HA: Clozapine. In: Goldberg ME, ed *Pharmacological and Biochemical Properties of Drug Substances*. American Pharmaceutical Assoc, Washington, 1977: 1-31.
9. Schmutz J, Eichenberger E. Clozapine. *Chronicles of Drug Discovery* 1982; 1: 39-59.
10. Seeger TF, Thal L, Gardner EL. Behavioral and biochemical aspects of neuroleptic-induced dopaminergic supersensitivity: studies with chronic clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology* 1982; 76: 182-187.
11. Seeman P. Brain dopamine receptors. *Pharma Rev* 1981; 32: 229-313.

CLINIQUE

1. Alvir MJ, Lieberman JA, Safferman AZ et al. Clozapine-induced agranulocytosis - Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993; 329: 162-167.
2. Alvir MJ, Lieberman JA. A reevaluation of the clinical characteristics of clozapine-induced agranulocytosis in light of the United States experience. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14(2): 87-88.
3. Amsler HA, Teerenhovi L, Barth E et al. Agranulocytosis in patients treated with clozapine. A study of the Finnish epidemic. *Acta psychiatr scand* 1977; 56: 241-248.
4. Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B et al. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiat* 1994; 151: 20-26.
5. Centorrino G, Baldessarini RJ, Kando J et al. Serum concentration of clozapine and its major metabolites: effects of co-treatment with fluoxetine and valproate. *Am J Psychiat* 1994; 151: 123-125.
6. Choc MG et al. Single- vs multiple-dose pharmacokinetics of clozapine in psychiatric patients. *Pharm Res* 1990, 7: 347-351.
7. Choc MG, Lehr RG, Hsuan F et al. Multiple-dose pharmacokinetics of clozapine in patients. *Pharm Res* 1987; 4: 402-405.
8. Choinard G, Annable L. Clozapine in the treatment of newly admitted schizophrenic patients -- a pilot study. *J Clin Pharmacol* 1976: 289-297.
9. Claghorn J., Honigfeld G, Abuzzahab FS et al. The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 377-384.
10. Clozapine Study Group. The safety and efficacy of clozapine in severe treatment-resistant schizophrenic patients in the UK. *Br J Psychiat* 1993; 163: 150-154.
11. Coffey I. Options for the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *CNS Drugs* 1994; 1: 107-118.
12. de la Chapelle A, Kari C, Nurminen M, Hernberg S. Clozapine-induced agranulocytosis -- a genetic and epidemiologic study. *Hum Genet* 1977; 37: 183-194.
13. Diamond BI, Borison RL. Basic and clinical studies of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis and dyskinesia. *Psychopharmacol Bull* 1986; 22: 900-905.
14. Fischer V, Vogels B, Maurer G, Tynes RE. The antipsychotic clozapine is metabolized by the polymorphic human microsomal and recombinant cytochrome P 450 2D6. *J Pharmacol exp Ther* 1992, 260: 1355-1360.

15. Fisher-Cornelssen KA, Ferner UJ. Evaluation of new drugs: clozapine as an example of a European multicenter study. *Drugs Exptl Clin Res* 1977; 1: 397-407.
16. Friedman JH, Max J, Swift R. Idiopathic Parkinson's Disease in a chronic schizophrenic patient: long-term treatment with clozapine and L-Dopa. *Clin Neuropharmacol* 1987; 10: 470-475.
17. Gerson SL. Clozapine -- Deciphering the risks. *N Eng J Med* 1993; 329(3): 204-205.
18. Gerson SL, Meltzer H. Mechanisms of clozapine-induced agranulocytosis. *Drug Safety* 1992; 7(Suppl 1): 17-25.
19. Hasegawa M, Gutierrez-Estelmou R, Way L, Meltzer HY. Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: effect of smoking. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 383-390.
20. Honigfeld G, Patin J, Singer J. Clozapine: Antipsychotic activity in treatment-resistant schizophrenics. *Adv Ther* 1984; 1: 77-97.
21. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H, and the CLOZARIL Collaborative Study Group. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic -- a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiat* 1988; 45: 789-796.
22. Kane JM, Cooper TB, Sachar EJ et al. Clozapine: Plasma levels and prolactin response. *Psychopharmacology (berl)* 1981; 73: 184-187.
23. Kay SR, Lindenmayer JP. Stability of psychopathology dimensions in chronic schizophrenia: Response to clozapine treatment. *Comprehens Psychiat* 1991; 32: 28-35.
24. Kuha S, Miettine E. Long-term effect of clozapine in schizophrenia. A retrospective study of 108 chronic schizophrenics treated with clozapine for up to 7 years. *Nord psykiat T* 1986; 40: 225-230.
25. Lapierre YD, Ghadirian A, St-Laurent J, Chaudhry RP. Clozapine in acute schizophrenia -- Efficacy and toxicity. *Curr Ther Res* 1980; 27: 391-400.
26. Leadbetter R, Shutty M, Pavalonis D et al. Clozapine-Induced Weight Gain: Prevalence and Clinical Relevance. *Am J Psychiat* 1992; 49: 271-277.
27. Lieberman JA, Johns CA, Kane JM et al. Clozapine-induced agranulocytosis: non-cross-reactivity with other psychotropic drugs. *J Clin Psychiat* 1988; 49: 271-277.
28. Lindstroem LH. The effect of long-term treatment with clozapine in schizophrenia: A retrospective study in 96 patients treated with clozapine for up to 13 years. *Acta psychiat scand* 1988; 77: 524-529.

29. Marder SR, Van Putten T. Who should receive clozapine? *Arch Gen Psychiat* 1988; 45: 865-867.
30. Meltzer HY, Bastani B, Kwon KY et al. A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenia patients. *Psychopharmacology* 1989; 99: S68-S72.
31. Meltzer HY, Cola P, Way L et al. Cost-effectiveness of Clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia. *Am J Psychiat* 1993; 150:1630-1638.
32. Meltzer HY, Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiat* 1995; 152: 183-190.
33. Miller DD, Perry PJ, Cadoret RJ, Andreasen NC. Clozapine's effect on negative symptoms in treatment refractory schizophrenics. *Comprehens Psychiat* 1994; 35: 8-15.
34. Miller DD. Effect of phenytoin on plasma clozapine concentration in two patients. *J Clin Psychiat* 1991, 52: 23-25.
35. Naber D, Hippus H. The European experience with use of clozapine. *Hosp Community Psychiatry* 1990; 41: 886-890.
36. Panteleeva GP, Tsutsul Kovskaya MY, Belyaev BS, Minsker EI. Clozapine in the treatment of schizophrenic patients: an international multicenter trial. *Clin Ther* 1987; 10: 57-68.
37. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, Cadoret RJ. Clozaine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiat* 1991; 148: 231-235.
38. Pickar D, Owen RR, Litman RE et al. Clinical and biologic response to clozapine in patients with schizophrenia -- Crossover comparison with fluphenazine. *Arch Gen Psychiat* 1992; 49: 345-353.
39. Povlsen UJ, Noring U, Fog R, Gerlach J. Tolerability and therapeutic effect of clozapine. A retrospective investigation of 216 patients treated with clozapine for up to 12 years. *Acta psychiat scand* 1985; 71: 176-185.
40. Raitasuo V et al. Carbamazepine and plasma levels of clozapine. *Amer J Psychiatry* 1993, 150:169.
41. Saletu B, Gruenberger J, Linzmayer L, Anderer P. Comparative placebo-controlled pharmacodynamic studies with zotepine and clozapine utilizing pharmaco-EEG and psychometry. *Pharmacopsychiat* 1987; 20: 12-27.
42. Sassim N, Gorchmann R. Adverse drug reactions with clozapine and simultaneous application of benzodiazepines. *Pharmacopsychiat* 1988, 21: 306-307.

43. Small JG, Milstein V, Marhenke JD et al. Treatment outcome with clozapine in tardive dyskinesia, neuroleptic sensitivity, and treatment-resistant psychosis. *J Clin Psychiat* 1987; 48: 263-267.
44. Sunahara RK et al. Cloning of the gene for a human dopamine D₅ receptor with higher affinity for dopamine than D₁. *Nature (Lond.)* 1991, 350: 614-619.
45. Szymanski S et al. A case report of cimetidine-induced clozapine toxicity. *J Clin Psychiat* 1991, 52: 21-22.
46. Tamminga CA, Gerlach J. New neuroleptics and experimental antipsychotics in schizophrenia. In: Meltzer HY, ed *Psychopharmacology, The Third Generation of Progress*. Raven Press, New York, 1987, Chapter 16, pp. 1129-1140.
47. Tandon R, Goldman R, DeQuardo JR et al. Positive and negative symptoms covary during clozapine treatment in schizophrenia. *J Psychiat Res* 1993; 27: 341-347.
48. Van Tol HHM et al. Cloning of the gene for a human dopamine D₄ receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature (Lond.)* 1991, 350: 610-614.
49. ^{Pr} CLOZARIL[®], HLS Therapeutics Inc., monographie de produit en date du : 4 janvier 2019, N° de contrôle 220847.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **GEN-CLOZAPINE**
Comprimés de clozapine
25 mg, 50 mg, 100 mg et 200 mg

Pr **GEN-CLOZAPINE**
Suspension orale de clozapine
50 mg/ml

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de GEN-CLOZAPINE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de GEN-CLOZAPINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

GEN-CLOZAPINE est un médicament qui traite les symptômes de la schizophrénie chez les adultes âgés de plus de 18 ans qui ne répondent pas aux autres médicaments employés aux mêmes fins ou qui éprouvent des effets secondaires importants en les utilisant.

GEN-CLOZAPINE ne peut être obtenu que sur ordonnance d'un médecin.

Les effets de ce médicament :

GEN-CLOZAPINE est indiqué dans le traitement symptomatique de la schizophrénie réfractaire. Au cours d'essais cliniques contrôlés, la clozapine a amélioré tant les symptômes positifs que les symptômes négatifs.

Vous devez vous adresser à votre médecin si vous avez des questions concernant le mode d'action de GEN-CLOZAPINE ou les raisons pour lesquelles ce médicament vous a été prescrit.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre GEN-CLOZAPINE :

- si vous êtes allergique à la clozapine ou à un des ingrédients entrant dans la composition de GEN-

CLOZAPINE (voir « **Les ingrédients non médicinaux sont** »);

- si vous êtes incapable de subir des analyses sanguines régulières;
- si on a déjà diagnostiqué chez vous un nombre insuffisant de globules blancs, sauf si ce diagnostic a été posé à la suite du traitement d'un cancer;
- si vous souffrez ou avez déjà souffert d'une maladie de la moelle osseuse ou d'une maladie touchant la formation des globules sanguins;
- si vous avez des problèmes touchant le foie, les reins ou le cœur (p. ex., myocardite, myocardiopathie ou insuffisance cardiaque);
- si vous souffrez de convulsions non maîtrisées;
- si vous avez des problèmes d'alcool ou d'abus de médicaments ou de drogues;
- si vous souffrez ou avez déjà souffert de constipation grave, d'occlusion intestinale ou de toute autre affection touchant le gros intestin.

Si vous croyez être allergique à GEN-CLOZAPINE (clozapine), demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

L'ingrédient médicinal est :

Comprimés et suspension orale : la clozapine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Comprimés :

Dioxyde de silicose colloïdal, amidon de maïs, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone et talc.

Suspension orale :

Glycérol, solution d'acide chlorhydrique, povidone, eau purifiée, solution hydroxyde de sodium, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, parahydroxybenzoate de méthyle sodique, parahydroxybenzoate de propyle sodique, sorbitol liquide et gomme de xanthane.

Les formes posologiques sont :

Comprimés : 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg

Suspension orale : 50 mg/mL

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- **Des études menées sur divers médicaments de la famille dont clozapine fait partie ont révélé une fréquence accrue de décès lorsqu'ils sont employés chez des patients âgés atteints de**

démence. GEN-CLOZAPINE n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence.

- **GEN-CLOZAPINE peut causer une baisse du nombre de globules blancs pouvant mettre la vie du patient en danger (agranulocytose ou granulocytopénie), c'est pourquoi il ne doit pas être employé chez des patients qui présentent des antécédents de trouble de la moelle osseuse. Durant le traitement par GEN-CLOZAPINE, le patient devra se soumettre régulièrement à des analyses sanguines afin qu'on s'assure qu'il présente un taux sain de globules blancs. Par conséquent, le médecin inscrira le patient à un registre (pour obtenir de plus amples renseignements à ce sujet, voir la rubrique UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT).**
- **L'utilisation de la clozapine a été associée à des troubles cardiaques éventuellement graves (p. ex., myocardite, péricardite, épanchement péricardique et myocardiopathie), c'est pourquoi il ne doit pas être administré aux patients qui présentent des antécédents de maladie cardiaque.**

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser GEN-CLOZAPINE si vous :

- souffrez d'une hypertrophie de la prostate;
- présentez des antécédents de convulsions (p. ex., épilepsie);
- êtes atteint de glaucome (trouble oculaire);
- souffrez de diabète;
- présentez des facteurs de risque de formation de caillots sanguin, tels que des antécédents familiaux de thrombose (caillots), l'âge supérieur à 65 ans, le tabagisme, l'obésité, une chirurgie majeure récente (p. ex., reconstruction d'une hanche ou d'un genou), l'immobilité causée par un déplacement en avion ou autre, ou la prise de contraceptifs oraux (« la pilule »);
- présentez des antécédents de trouble de la moelle osseuse;
- souffrez d'un iléus paralytique ou d'un autre trouble digestif grave;
- souffrez de constipation
- souffrez ou avez déjà souffert de troubles cardiaques;
- souffrez de maladie cardiaque ou si vous avez des antécédents familiaux d'anomalie de l'activité électrique du cœur (allongement de l'intervalle QT).
- avez été victime d'un accident vasculaire cérébral;
- souffrez ou avez déjà souffert d'une maladie pulmonaire;
- êtes atteint de la maladie d'Alzheimer;
- êtes atteint d'une affection appelée *démence*;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir; ou
- allaitez.

Vous devez informer le médecin ou le pharmacien de votre consommation de café et lui indiquer si vous fumez. Une modification soudaine de vos habitudes pourrait avoir une incidence sur l'effet de GEN-CLOZAPINE.

Votre médecin doit vérifier votre poids avant le début de votre traitement par GEN-CLOZAPINE et continuer à le surveiller tant que vous prenez ce médicament.

Votre médecin doit également vous faire passer des prises de sang avant le début de votre traitement par GEN-CLOZAPINE, puis périodiquement par la suite, tant que vous prenez ce médicament. Ces analyses serviront à vérifier le taux de sucre dans votre sang.

Grossesse et allaitement

GEN-CLOZAPINE ne doit être pris durant la grossesse que sur indication expresse du médecin. Par conséquent, il faut consulter votre médecin en cas de grossesse en cours ou prévue.

Effets sur les nouveau-nés

Il arrive que les enfants nés de mères ayant pris de GEN-CLOZAPINE durant la grossesse présentent certains symptômes; ceux-ci disparaissent parfois d'eux-mêmes, mais dans certains cas, ils peuvent être graves et nécessiter l'hospitalisation du nouveau-né. Il est donc très important que votre enfant obtienne des soins médicaux d'urgence s'il a de la difficulté à respirer, dort exagérément, a les muscles tendus ou mous (comme une poupée de chiffon), est agité par des tremblements ou a de la difficulté à s'alimenter.

Comme GEN-CLOZAPINE peut passer dans le lait maternel, les mères qui prennent GEN-CLOZAPINE ne doivent pas allaiter.

Conduite automobile et utilisation de machines

En raison du risque de convulsions durant le traitement par GEN-CLOZAPINE, vous devez éviter d'accomplir des activités au cours desquelles une perte de conscience pourrait mettre votre vie ou celle des autres en danger (par ex., conduire une automobile, faire fonctionner une machine, nager, grimper, etc.).

Mesures de sécurité additionnelles

POURQUOI LE MÉDECIN DOIT-IL FAIRE UN PRÉLÈVEMENT SANGUIN ?

Dans de rares cas (soit chez environ 0,7 % des patients), le traitement par GEN-CLOZAPINE peut entraîner une diminution du nombre de globules blancs, dont l'organisme a besoin pour se défendre contre l'infection. Comme cette affection peut menacer la vie du patient, il est important de procéder régulièrement à des analyses sanguines. Or, pour s'assurer que ces analyses sont bel et bien effectuées, GEN-CLOZAPINE n'est offert que dans le cadre d'un programme spécial.

Au cours des 26 premières semaines de traitement par la clozapine, les prélèvements sanguins sont hebdomadaires, car c'est pendant cette période que le risque de baisse du nombre de globules blancs est le plus élevé. Au terme de cette période initiale, le médecin étudiera avec vous la possibilité d'effectuer un prélèvement toutes les 2 semaines pendant les 26 semaines qui suivent, pour autant que votre état de santé le permette. Par la suite, après 52 semaines de traitement continu et pour autant que votre état clinique le permette, les prélèvements pourront être effectués toutes les 4 semaines. Toutefois, vous devrez vous soumettre régulièrement à des prises de sang tant que vous prendrez GEN-CLOZAPINE.

Par ailleurs, vous devrez consulter votre médecin dès les premiers signes de rhume ou de symptômes évoquant la grippe, de fièvre, de mal de gorge ou de tout infection de même qu'en cas de faiblesse ou d'impression générale d'inconfort. Le médecin pourrait alors procéder à une numération des globules et prendre, au besoin, les mesures qui s'imposent.

POURQUOI EST-CE QUE MON MÉDECIN A BESOIN DE MON CONSENTEMENT ?

Le médicament que vous prenez, la clozapine, est produit par plusieurs fournisseurs. Chaque fournisseur utilise son propre système de surveillance afin d'assurer la sécurité des patients. Si votre médecin et/ou votre pharmacien (avec l'approbation de votre médecin) changent la marque de la clozapine que vous prenez, votre dossier sera transféré à un différent système de surveillance. Si c'est le cas, il est très important que votre nouveau fournisseur puisse accéder à vos résultats d'analyses antérieures des globules blancs afin que votre médecin puisse s'assurer que vous êtes adéquatement suivi.

Il est aussi important de vérifier avec tous les registres, dès le début du traitement, que vous n'avez pas déjà présenté une diminution du nombre de globules blancs lors de l'utilisation de la clozapine. Votre consentement est nécessaire pour permettre cette vérification et assurer le partage de l'information.

Pourquoi est-ce que des renseignements personnels, comme mes initiales, ma date de naissance, mon sexe et mon numéro de carte d'assurance maladie sont recueillis et utilisés aux fins d'identification ?

Ces renseignements seront recueillis et utilisés à plusieurs fins. Étant donné que ces renseignements vous sont propres, ils aident à assurer qu'il n'y ait pas de confusion entre les résultats de vos analyses et ceux d'une autre personne traitée par le même médicament. L'utilisation de cette information évite aussi le besoin d'utiliser votre nom au complet et protège ainsi votre vie privée.

Est-ce que mes renseignements personnels peuvent être utilisés à d'autres fins ?

Non. Vos renseignements personnels ne sont utilisés que pour assurer une surveillance adéquate, peu importe la marque de clozapine que vous prenez.

Où est-ce que je peux trouver de l'information sur la protection des renseignements personnels ayant trait à la santé dans le secteur privé ?

Il est possible de trouver de l'information à ce sujet sur le site Web d'Industrie Canada, à l'adresse suivante : <http://ecom.ic.gc.ca/epic/internet/inccicceac.nsf/vwGenerateInterE/gv00235e.html>

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

GEN-CLOZAPINE peut amplifier l'effet de l'alcool, des somnifères, des tranquillisants et des médicaments destinés au soulagement des allergies (antihistaminiques). D'autres médicaments peuvent influencer sur le mode d'action de GEN-CLOZAPINE, notamment certains antibiotiques, des médicaments employés pour traiter la dépression, les convulsions ou les ulcères d'estomac, de même que certains agents efficaces dans le traitement des infections fongiques ou virales et des contraceptifs oraux.

Vous devez informer votre médecin avant de prendre tout autre médicament, y compris les agents ci-dessous.

- Carbamazépine
- Phénytoïne
- Oméprazole
- Rifampicine
- Érythromycine
- Cimétidine
- Acide valproïque
- Antifongiques (fluconazole, miconazole, clotrimazole, etc.)
- Antidépresseurs de la famille des ISRS (fluvoxamine, paroxétine, sertraline, fluoxétine, citalopram)
- Ciprofloxacine
- Caféine
- Fumée du tabac
- Narcotiques
- Benzodiazépines
- Norépinéphrine
- Épinéphrine
- Inhibiteurs de la MAO (monoamine-oxydase)
- Tout médicament destiné à la suppression de la moelle osseuse

Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, ou avez récemment pris, d'autres médicaments, y compris des médicaments sans ordonnance.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

C'est le médecin qui décide de la dose de chaque patient selon la gravité de la maladie.

Quelle quantité de GEN-CLOZAPINE prendre

Le traitement débute habituellement avec la moitié d'un comprimé de 25 mg, soit 12,5 mg (0,25 ml de suspension orale), pris 1 ou 2 fois lors de la première journée. Le médecin augmentera ensuite la dose graduellement, jusqu'à ce que la dose idéale qui vous convient soit établie.

Le traitement se poursuivra avec une dose quotidienne de GEN-CLOZAPINE se situant entre 300 et 450 mg (6 – 9 mL/jour pour la suspension orale). Certains patients peuvent avoir besoin de doses allant jusqu'à un maximum de 900 mg par jour (18 mL de la suspension orale).

À quel moment prendre GEN-CLOZAPINE

Prendre GEN-CLOZAPINE à la même heure chaque jour, vous aidera à vous souvenir de prendre votre médicament.

De quelle façon prendre GEN-CLOZAPINE

Pour que le traitement soit efficace, vous devez suivre à la lettre la posologie prescrite par le médecin et ne jamais la réduire ni l'augmenter. Si vous croyez que la dose est trop faible ou trop forte, vous devez en discuter avec votre médecin.

Suspension orale

24 HEURES AVANT LA PREMIÈRE UTILISATION :

1. Dévissez et retirez le bouchon du flacon.
2. Insérez l'adaptateur de flacon dans le dessus du flacon. Une fois l'adaptateur fixé, celui-ci reste en place.
3. Revissez le bouchon et assurez-vous qu'il soit bien serré.
4. **Uniquement avant la première dose, AGITEZ LE FLACON** pendant 90 secondes.
5. Inscrivez, avec un marqueur indélébile, une date d'expiration sur l'étiquette, soit 90 jours après la date d'ouverture du flacon.
6. Laissez reposer la suspension dans le flacon pendant 24 heures pour vous assurer que les bulles qui se seraient formées lors de l'agitation se soient dissipées.
7. On doit suivre ces mêmes étapes si on perçoit une sédimentation visible dans la suspension en cours de traitement.

IMMÉDIATEMENT AVANT LA DISTRIBUTION DES DOSES :

1. Assurez-vous que le bouchon est bien revissé.
2. **AGITEZ LE FLACON** pendant 10 secondes.
3. Retirez le bouchon du flacon.
4. Aspirez dans le distributeur oral (seringue) une quantité d'air équivalente au volume de la dose requise.
5. Insérez le distributeur oral dans l'ouverture de l'adaptateur de flacon. Expulser tout l'air contenu dans le distributeur oral dans le flacon.
6. Inversez le flacon et aspirez doucement la quantité prescrite par votre médecin.
7. Remplacez le flacon à l'endroit et détachez le distributeur oral de l'adaptateur de flacon.
8. Inversez le distributeur oral pour éviter les déversements. Avalez le contenu du distributeur oral.
9. Laissez l'adaptateur de flacon en place sur le flacon.
10. Remplacez le bouchon du flacon sur l'adaptateur de flacon après l'emploi.
11. Lavez le distributeur oral avec une eau savonneuse après chaque emploi. Ensuite, rincez abondamment avec de l'eau.

Si la suspension oral doit être diluée, on peut y ajouter de l'eau, mais PAS de jus de fruit ni tout autre forme de liquide.

Pendant combien de temps prendre GEN-CLOZAPINE

Continuez de prendre GEN-CLOZAPINE, tel que recommandé par votre médecin.

Si vous avez des questions sur la durée du traitement par GEN-CLOZAPINE, veuillez en parler avec votre médecin ou votre pharmacien.

Vous ne devez pas cesser subitement de prendre GEN-CLOZAPINE, en raison du risque d'effets indésirables. Au besoin, vous devez discuter avec votre médecin de la façon de cesser graduellement le traitement.

Surdose :

En cas de surdose médicamenteuse, même en l'absence de symptômes, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de GEN-CLOZAPINE et que vous constatez votre oubli moins de 2 heures plus tard, vous devez la prendre immédiatement. Passé ce délai,

vous devez sauter cette dose et reprendre votre horaire habituel. Ne prenez pas de double dose. Si vous avez omis de prendre GEN-CLOZAPINE pendant plus de 2 jours, vous devez communiquer avec votre médecin qui vous donnera des directives sur la façon de reprendre le traitement.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Vous devez signaler sans tarder au médecin la survenue d'une tachycardie (accélération des battements du cœur) persistante au repos, accompagnée d'autres signes et symptômes d'insuffisance cardiaque (p. ex., douleur thoracique, essoufflement, enflure des chevilles et des pieds ou arythmies (anomalies du rythme cardiaque). On peut également éprouver d'autres symptômes, notamment de la fatigue, des symptômes pseudogrippaux, une fièvre sans autre cause apparente, une hypotension (basse pression) et/ou une élévation de la pression veineuse au niveau de la jugulaire (bombement des veines du cou en position assise ou debout). Vous devez communiquer avec votre médecin avant de cesser de prendre un médicament, quel qu'il soit. (Référence : Avis public diffusé au Canada en date du 18 janvier 2002 sur la cardiotoxicité de clozapine).

Vous devez aviser votre médecin ou votre pharmacien le plus rapidement possible si vous éprouvez des symptômes imprévus durant votre traitement par GEN-CLOZAPINE, et ce, même si vous ne croyez pas qu'ils soient liés à la médication.

Effets secondaires les plus fréquents

Les effets secondaires les plus fréquents sont la somnolence, les étourdissements, un pouls rapide, la constipation et une augmentation de la production de salive. Les autres effets secondaires possibles sont la prise de poids et la rétention urinaire (mictions moins fréquentes).

GEN-CLOZAPINE peut entraîner une baisse de la tension artérielle, particulièrement au début du traitement, ce qui peut provoquer des étourdissements ou un évanouissement.

GEN-CLOZAPINE peut causer une faiblesse musculaire, une somnolence et une pression artérielle basse qui peuvent entraîner une chute et des blessures.

Autres effets secondaires possibles : maux de tête, tremblements, comportement répétitif et rituel (symptômes obsessionnels compulsifs), pensées obsessionnelles et comportements compulsifs, haute pression, diminution de la tension artérielle, évanouissement, transpiration, gain de poids, difficulté à uriner ou incontinence, troubles de l'élocution (p. ex., bégaiement, langue pâteuse), nausées, vomissements, sécheresse de la bouche, raideurs musculaires, mouvements anormaux, incapacité d'amorcer un mouvement, incapacité de rester immobile, sensation

intérieure d'agitation, rigidité des membres, tremblement des mains, vision trouble, difficulté à lire, modification du tracé de l'électrocardiogramme (ECG), taux élevé d'enzymes hépatiques, taux élevé d'enzymes musculaires, confusion, battements cardiaques irréguliers, difficulté à avaler, taux élevé de cholestérol, taux élevé d'acides gras dans le sang, mouvements involontaires et superflus tels que grimaces, claquement des lèvres et clignotement rapide des yeux, enflure des glandes qui se trouvent dans les joues, réactions cutanées, modification des ondes cérébrales à l'électroencéphalogramme (EEG), maux d'estomac, brûlures d'estomac, faiblesse, spasmes; douleurs musculaires, diarrhée, nez bouché, perte involontaire d'urine la nuit; éruptions cutanées, boutons rouge-violacés, démangeaisons; diarrhée, douleur abdominale, fièvre; changement de coloration de la peau; érythème du visage « en papillon », douleur articulaire, douleurs musculaires, fièvre et fatigue (lupus érythémateux); augmentation soudaine et incontrôlable de la tension artérielle (pseudophéochromocytome), chez les hommes, troubles éjaculatoires causant l'écoulement du sperme dans la vessie plutôt que l'éjaculation par le pénis (orgasme sans éjaculation ou éjaculation rétrograde). Informez votre médecin si une constipation apparaît ou s'aggrave (devient sévère). Vous pourriez avoir besoin de laxatifs. Informez votre médecin si une constipation apparaît ou s'aggrave (devient sévère). Vous pourriez avoir besoin de laxatifs.

Si un de ces effets devient grave ou inconfortable, **dites-le à votre médecin.**

Si vous présentez tout autre effet secondaire non mentionné dans ce feuillet, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez immédiatement des soins médicaux d'urgence.
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très fréquent	Apparition ou aggravation d'une constipation		√	
Fréquent	Basse pression : faiblesse, étourdissements, évanouissement		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez immédiatement des soins médicaux d'urgence.
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Taux élevé d'un type particulier de globules blancs, augmentation du nombre de globules blancs		√	
Faiblesse soudaine ou engourdissement du visage, des bras ou des jambes et problèmes d'élocution ou de la vue			√
Rigidité musculaire, forte fièvre, rythme cardiaque irrégulier ou élevé, transpiration, confusion ou diminution de la conscience			√
Convulsions : perte de conscience avec tremblements incontrôlables			√
Peu fréquent	Signes d'infection tels que la fièvre, des frissons prononcés, un mal de gorge ou des ulcères dans la bouche. (diminution du nombre de globules blancs dans le sang et menant à une plus grande sensibilité aux	√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez immédiatement des soins médicaux d'urgence.
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	infections)		
Rare	Caillots sanguins : enflure, douleur et rougeur à un bras ou à une jambe pouvant dégager de la chaleur au toucher. Vous pourriez ressentir une douleur soudaine à la poitrine, de la difficulté à respirer ainsi que des palpitations cardiaques	√	
	Douleur à la poitrine causée par l'inflammation du muscle cardiaque ou de la membrane extérieure du cœur	√	
	Aspiration d'aliments dans les poumons	√	
	Douleur abdominale attribuable à l'inflammation du pancréas	√	
	Faible taux de globules rouges	√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez immédiatement des soins médicaux d'urgence.
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Trouble du foie : coloration jaune de la peau et des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit	√		
Signes d'infection des voies respiratoires ou de pneumonie, tels que de la fièvre, de la toux, de la difficulté à respirer ou une respiration sifflante		√	
Soif excessive, sécheresse de la bouche et urines abondantes pouvant être le signe d'un taux élevé de sucre dans le sang (diabète)		√	
Très rare Douleur thoracique, difficulté à respirer et autres symptômes respiratoires			√
Pouls rapide et irrégulier persistant au repos, accompagné possiblement d'un essoufflement et d'une enflure des pieds ou des		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez immédiatement des soins médicaux d'urgence.
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
jambes			
Saignements spontanés ou ecchymoses (bleus), pouvant être des signes d'une baisse du taux de plaquettes (thrombocytopénie)		√	
Taux élevé de plaquettes dans le sang	√		
Altération de l'orientation/ confusion, nausées/ vomissements, élimination excessive d'urine, douleur abdominale accompagnée d'un taux de sucre élevé dans le sang		√	
Sensation de malaise, vomissements accompagnés de constipation sévère/ prolongée		√	
Réaction allergique : enflure des lèvres, de la langue, du visage et de la gorge, difficulté à respirer			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez immédiatement des soins médicaux d'urgence.
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Réactions Cutanées graves: éruption cutanée ou rougeur qui évoluent vers une éruption cutanée diffuse se caractérisant par des ampoules, une peau qui pèle, une enflure des ganglions lymphatiques et de la fièvre			√
Inflammation du rein		√	
Érection persistante (plus de 4 heures) et douloureuse			√

Il peut y avoir d'autres effets secondaires graves, notamment ceux-ci :

Très rarement : mort soudaine inexplicée
 Fréquence inconnue : transpiration abondante, maux de tête, nausées, vomissements, diarrhée (symptômes du syndrome cholinergique); crise cardiaque pouvant provoquer la mort; douleur écrasante à la poitrine (signe d'un apport insuffisant de sang et d'oxygène au muscle cardiaque), insuffisance rénale, maladies du foie incluant la stéatose hépatique (excès de gras dans les cellules du foie), la mort des cellules du foie, la toxicité et les lésions hépatiques et les troubles du foie dans lesquels le tissu hépatique normal est remplacé par du tissu cicatriciel, entraînant une perte de fonctionnement du foie, y compris les événements impliquant le foie pouvant avoir des conséquences mettant en danger la vie du patient, tels l'insuffisance hépatique (pouvant entraîner la mort), les lésions hépatiques (lésions touchant les cellules du foie, les canaux biliaires qui se trouvent dans le foie, ou les deux) et la greffe de foie.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de GEN-CLOZAPINE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conservez les comprimés à la température ambiante (entre 15°C et 30°C). Protéger contre la chaleur.
- Conservez dans son contenant d'origine.
- N'utilisez pas ce produit après la date de péremption indiquée sur la boîte.
- Conservez ce produit hors de la portée et de la vue des enfants.
- Une fois le flacon ouvert, on peut se servir de la suspension de clozapine pendant jusqu'à 90 jours.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffets-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document peut être consulté à l'adresse: www.mylan.ca

Vous pouvez obtenir la monographie complète du produit préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC, au 1-844 596-9526.

Ce dépliant a été rédigé par : Mylan Pharmaceuticals ULC Etobicoke, Ontario M8Z 2S6

Dernière révision : Le 16 avril, 2019



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-844-596-9526
www.mylan.ca