

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## <sup>Pr</sup>**SANDOZ CLOZAPINE**

comprimés de clozapine

25 mg et 100 mg

Agent Antipsychotique

Sandoz Canada Inc.  
110 rue de Lauzon  
Boucherville, QC, Canada  
J4B 1E6

Date de révision :  
20 Mars 2020

No de contrôle : 237094

## **Table des matières**

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	22
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	27
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	29
SURDOSAGE .....	33
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	34
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	35
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	35
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....	36
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	36
ESSAIS CLINIQUES .....	37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	39
TOXICOLOGIE .....	40
RÉFÉRENCES .....	47
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....	52

## Pr SANDOZ CLOZAPINE

(comprimés de clozapine)

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux
Orale	Comprimé Sandoz Clozapine dosé à 25 mg; Chaque comprimé dosé à 25 mg contient 25 mg de clozapine  Comprimé Sandoz Clozapine dosé à 100 mg; Chaque comprimé dosé à 100 mg contient 100 mg de clozapine	amidon de maïs, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et polyvidone.

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Sandoz Clozapine (la 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.

En raison du risque important d'agranulocytose et de convulsions que comporte son utilisation, la clozapine doit être réservée aux schizophrènes qui manifestent une résistance ou une intolérance au traitement par les antipsychotiques traditionnels. La résistance se définit ici comme l'absence d'une réponse clinique adéquate malgré l'utilisation de doses suffisantes d'au moins deux agents antipsychotiques commercialisés et appartenant à des classes chimiques distinctes. L'intolérance correspond à une réaction défavorable insupportable, survenant au cours d'un traitement par les antipsychotiques classiques et qui empêche l'utilisation de doses suffisantes pour obtenir un effet thérapeutique adéquat.

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 la 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.

La clozapine ne peut être utilisée qu'avec la garantie que des analyses hématologiques seront effectuées de façon régulière, tel qu'il est décrit dans les rubriques MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Sandoz Clozapine n'est offert que par l'intermédiaire du RASC, un réseau de distribution assurant : l'exécution d'analyses hématologiques toutes les semaines, toutes les deux semaines ou toutes les quatre semaines avant que ne soit remise la provision de Sandoz Clozapine pour la période suivante (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Ce système requiert :

- l'inscription du patient, de son lieu de résidence, du médecin traitant, du laboratoire et du pharmacien dans la base de données du Sandoz Clozapine RASC;
- la tenue d'un système de base de données nationale spécifique à Sandoz Canada Inc. servant à surveiller les résultats hématologiques des patients traités par Sandoz Clozapine et à transmettre rapidement (dans les 24 h suivant la réception des résultats des analyses de laboratoire) les renseignements au médecin traitant et au pharmacien ou à la pharmacie;
- la capacité d'identifier les patients qui ont reçu le statut d'interdiction de reprise du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Ce processus implique que Sandoz Canada Inc. doive fournir aux autres distributeurs homologués de clozapine<sup>†</sup> et obtenir de ces derniers le statut d'interdiction de reprise du traitement et le statut hématologique de tous les patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Sandoz Canada Inc. doit être en mesure de fournir ces renseignements dans les 24 h suivant la réception d'une demande par écrit.

Le médecin ne doit prescrire Sandoz Clozapine qu'après avoir vérifié le statut d'interdiction de reprise du traitement et le statut hématologique du patient.

Afin d'assurer l'efficacité du réseau de distribution, les médecins traitants doivent veiller à ce que les analyses hématologiques soient réalisées à la fréquence requise (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) et que des dispositions soient prises pour que les résultats soient acheminés au Sandoz Clozapine RASC. Pour obtenir de plus amples renseignements sur le Sandoz Clozapine RASC, les médecins peuvent composer sans frais le 1-877-276-2569.

### **Autres réseaux de surveillance et de distribution**

Entre 1991 et 2003, la clozapine était distribuée par un seul fabricant et les patients étaient surveillés au moyen du registre et du réseau de distribution spécifique à ce fabricant.

L'introduction de la clozapine produite 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 une utilisation sécuritaire et une surveillance continue des patients traités avec la clozapine, le médecin doit obtenir le consentement du patient pour le partage possible de données hématologiques et d'autres données d'innocuité entre les registres de la clozapine.

Le changement de traitement d'un patient d'une marque de clozapine à une autre ne doit pas être effectué sans qu'un formulaire d'inscription du patient propre au nouveau registre n'ait été complété et signé par le médecin prescripteur.

---

<sup>†</sup> Un « distributeur homologué » est un fabricant qui détient un avis de conformité pour la commercialisation de la clozapine.

Si le traitement d'un patient est changé d'une marque de la clozapine à une autre, la fréquence de la surveillance hématologique doit demeurer inchangée, à moins qu'un changement soit cliniquement indiqué.

**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.

Sandoz 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 clozapine chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Sandoz 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 Sandoz 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.
- La 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). La 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.

Sandoz Clozapine n'est pas indiqué chez les personnes âgées atteintes de démence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

#### Agranulocytose

Parce qu'elle comporte un risque important de granulocytopénie et d'agranulocytose, réaction défavorable pouvant mettre en danger la vie du patient (voir ci-dessous), l'utilisation de Sandoz Clozapine doit être réservée au traitement des schizophrènes chez qui un traitement approprié par les antipsychotiques classiques s'est révélé inefficace ou a provoqué des effets secondaires intolérables empêchant l'administration d'une dose efficace.

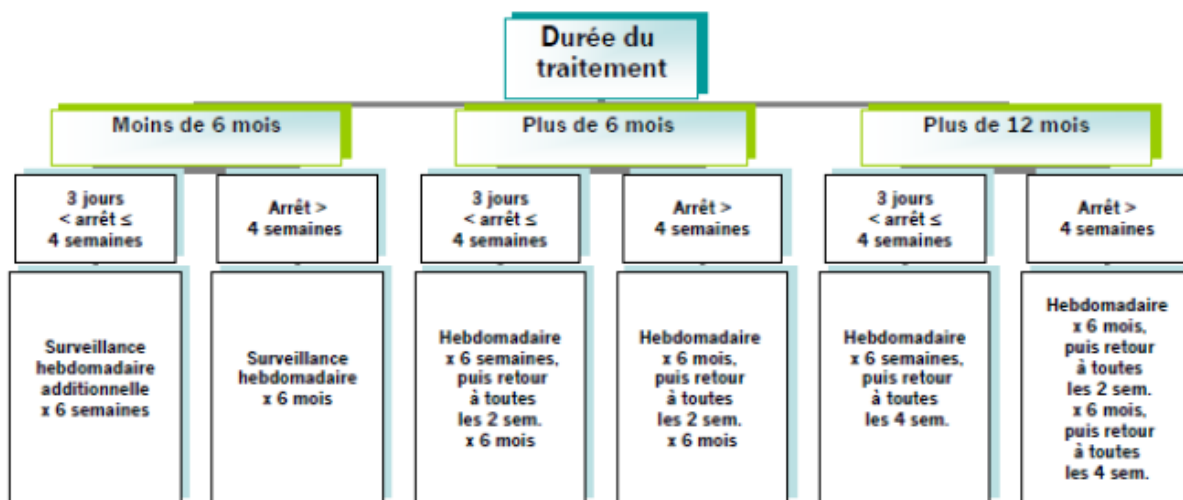
Le traitement par la clozapine ne peut être amorcé que lorsque la numération et la formule leucocytaires sont normales. Ces épreuves doivent ensuite être effectuées au moins 1 fois par semaine au cours des 26 premières semaines de traitement par la clozapine. Par la suite, si le nombre de leucocytes et le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles se maintiennent à niveau acceptable ( $\geq 3500/\text{mm}^3$  et  $\geq 2000/\text{mm}^3$ , respectivement) durant les 26 premières semaines de traitement continu, la numération et la formule leucocytaires peuvent être réalisées au moins toutes les 2 semaines durant les 26 semaines qui suivent. Par la suite, si le nombre de leucocytes et le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles se maintiennent à niveau acceptable ( $\geq 3500/\text{mm}^3$  et  $\geq 2000/\text{mm}^3$ , respectivement) durant la seconde période de 26 semaines de traitement continu, la numération et la formule leucocytaires peuvent être réalisées au moins toutes les 4 semaines tout au long du traitement.

Au terme de 26 et de 52 semaines de traitement, respectivement, il convient d'évaluer, chez chaque patient, la possibilité d'effectuer les épreuves hématologiques toutes les 2 semaines seulement ou toutes les 4 semaines seulement. Pour prendre cette décision, le profil hématologique du patient au cours des 26 ou des 52 premières semaines de traitement (selon le cas) doit être pris en compte, et le médecin traitant doit faire appel à son jugement clinique et, s'il en ressent le besoin, à un hématologue conseil; on doit également tenir compte de la préférence du patient en ce qui a trait à la fréquence des épreuves sanguines. En outre, on

doit considérer, lors de l'évaluation clinique, les éléments qui peuvent constituer des facteurs de risque supplémentaires pour le patient.

La surveillance doit se poursuivre tout au long du traitement. Il n'est pas nécessaire de modifier la fréquence de la surveillance si le traitement est interrompu pendant 3 jours ou moins. Cependant, une surveillance hématologique hebdomadaire devra être réalisée pendant une période supplémentaire de 6 semaines si le traitement est interrompu pendant plus de 3 jours (voir la figure 1). Par ailleurs, la surveillance doit se poursuivre au moins à intervalle hebdomadaire au cours des 4 semaines suivant l'arrêt du traitement par la clozapine, quel qu'en soit le motif.

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



Sandoz Clozapine n'est offert que par l'intermédiaire d'un réseau de distribution (*Sandoz Canada Clozapine Risk Management Program*) exigeant l'exécution d'analyses hématologiques toutes les semaines, toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines avant que ne soit remise la provision de Sandoz Clozapine pour la période suivante (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Il a été démontré que la granulocytopenie (qui s'exprime par un nombre de granulocytes inférieur à  $1,5 \times 10^9/L$ ) et l'agranulocytose (qui s'exprime par un nombre de granulocytes – polynucléaires neutrophiles + granulocytes neutrophiles non segmentés à noyau incurvé – inférieur à  $0,5 \times 10^9/L$ ) surviennent dans une proportion d'environ 3 % et 0,7 %, respectivement, au cours du traitement par la clozapine. Ces incidences se fondent sur des données post-commercialisation réunies au mois de juin 1993 et portant sur plus de 60 000 personnes traitées par la clozapine pendant une période pouvant atteindre 3 ans aux États-Unis, au Canada et au Royaume-Uni. Environ 88 % des cas d'agranulocytose se sont manifestés au cours des 26 premières semaines de traitement.

Le 31 décembre 1989, les cas d'agranulocytose liés à l'utilisation de la clozapine étaient assortis d'un taux de mortalité de 32 %. Cependant, plus de la moitié des décès sont antérieurs

à 1977, c'est-à-dire qu'ils sont survenus avant que l'on n'ait reconnu le risque d'agranulocytose et le besoin d'effectuer une surveillance systématique de l'hémogramme. Du mois de février 1990 au 21 août 1997, 585 nouveaux cas d'agranulocytose ont été signalés chez les quelque 150 409 patients ayant reçu la clozapine aux États-Unis; 19 de ces cas (3,2 %) se sont soldés par le décès du patient.

En général, les décès liés à une granulocytopenie ou à une agranulocytose provoquée par la clozapine résultent de complications infectieuses imputables à une immunodéficience.

Par conséquent, il faut aviser les patients de signaler sans tarder la survenue d'une léthargie, d'une faiblesse, d'une fièvre, d'un mal de gorge, de symptômes évoquant la grippe ou de tout autre signe d'infection.

On doit s'assurer que le patient ne présente pas d'antécédents de neutropénie et (ou) d'agranulocytose associés à l'emploi de la clozapine (c'est-à-dire qu'il ne doit pas être inscrit dans la base de données des patients qui ont reçu l'interdiction de reprendre le traitement d'aucun distributeur homologué de clozapine).

L'instauration et la poursuite du traitement par Sandoz Clozapine doivent se faire en fonction des directives suivantes :

- On ne doit pas instaurer le traitement si le nombre de leucocytes est inférieur à  $3,5 \times 10^9/L$ , le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à  $2,0 \times 10^9/L$ , ou si le patient a déjà souffert de troubles myéloprolifératifs, ou d'agranulocytose ou de granulocytopenie grave toxiques ou idiosyncrasiques (sauf si l'agranulocytose ou la granulocytopenie ont été provoquées par une chimiothérapie antérieure).
- Quelle que soit la fréquence de la surveillance hématologique (toutes les semaines, toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines), les patients doivent faire l'objet d'une évaluation immédiate et la numération et la formule leucocytaires doivent être surveillées au moins **2 fois par semaine** s'il arrive que :
  - i) le nombre total de leucocytes diminue pour se situer entre  $2,0 \times 10^9/L$  et  $3,5 \times 10^9/L$ ;
  - ii) le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles diminue pour se situer entre  $1,5 \times 10^9/L$  et  $2,0 \times 10^9/L$ ;
  - iii) l'on enregistre, au cours des 4 semaines précédentes, une ou plusieurs chutes du nombre de leucocytes totalisant  $3,0 \times 10^9/L$  ou plus et que celui-ci tombe au-dessous de  $4,0 \times 10^9/L$ ;
  - iv) l'on enregistre, au cours des 4 semaines précédentes, une ou plusieurs chutes du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles totalisant  $1,5 \times 10^9/L$  ou plus et que celui-ci tombe au-dessous de  $2,5 \times 10^9/L$ ;
  - v) ou que le patient éprouve des symptômes évoquant la grippe ou d'autres symptômes pouvant suggérer une infection.

Si le nombre de leucocytes total tombe au-dessous de  $2,0 \times 10^9/L$  ou le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles au-dessous de  $1,5 \times 10^9/L$ , on doit immédiatement suspendre le



traitement par Sandoz Clozapine et surveiller le patient de près. **Si la chute du nombre de leucocytes total ou du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles est confirmée, le patient doit recevoir le statut d'interdiction de reprise du traitement. Il ne faut pas reprendre le traitement par Sandoz Clozapine.** En outre, il convient de prêter une attention particulière aux symptômes pseudogrippaux ou à tout autre symptôme pouvant suggérer une infection. Si le nombre de leucocytes diminue au-dessous de  $1,0 \times 10^9/L$  ou que le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles est inférieur à  $0,5 \times 10^9/L$ , il est recommandé d'isoler le patient et de le surveiller étroitement; le médecin doit demeurer à l'affût de signes d'infection. Si des signes d'infection apparaissent, il faut effectuer des cultures appropriées et instaurer une antibiothérapie adéquate.

L'apparition de granulocytopenie 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 hématopoïétiques 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 Sandoz 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 Sandoz Clozapine présentent parfois des élévations passagères de température au-dessus de  $38 \text{ }^\circ\text{C}$  ( $100,4 \text{ }^\circ\text{F}$ ); 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 PRÉCAUTIONS). Si le diagnostic de syndrome malin des neuroleptiques est confirmé, on doit immédiatement mettre fin au traitement par Sandoz 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 PRÉCAUTIONS-Cardiovasculaire).

**Altération des fonctions cognitives et motrices :** En raison de sa capacité potentielle de provoquer une sédation initiale, Sandoz 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**

Sandoz 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, Sandoz Clozapine a été associé à un dysfonctionnement du péristaltisme intestinal d'intensité variable, allant de la constipation à l'obstruction intestinale, au fécalome, à l'iléus paralytique, mégacôlon et ischémie / infarctus intestinal. De rares cas se sont révélés fatals. Une surveillance attentive pendant le traitement par Leponex/ Sandoz Clozapine pour identifier précocement l'apparition de la constipation, suivie d'une prise en charge efficace de la constipation, est recommandée pour prévenir les complications. 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 côlon ou des antécédent 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 Sandoz Clozapine (p. ex., en cas de leucopénie), on doit assurer un suivi étroit du patient visant à déceler tout signe de récidence 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**

**Importantes données sue l'innocuité concernant un groupe de manifestations cardiovasculaires qui ont été signalées chez des patients traités par la clozapine :**

#### **Toxicité Cardiovasculaire :**

**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, surtout, mais sans s'y limiter, au cours du premier mois de traitement. Une myocardite a été signalée chez des patients âgés de 19 ans ou plus qui prenaient de la clozapine tant à des doses se situant dans l'éventail posologique approuvé qu'au cours de la période d'adaptation de la dose. Au Canada, 9 cas de myocardite ont été signalés, dont 3 se sont révélés mortels. Étant donné qu'on estimait en août 2001 à 15 600 le nombre de Canadiens traités par la clozapine, la fréquence fondée sur l'ensemble des**

**cas de myocardite signalés se chiffrerait à 0,06 % (ou 1 patient sur 1667) et la mortalité par suite d'une myocardite, à 0,02 % (ou 1 patient sur 5200).**

**Des cas de péricardite, d'épanchement péricardique et de myocardiopathie ont également été signalés en association avec l'utilisation de la clozapine ainsi que des cas d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde et d'insuffisance mitrale. Certains de ces cas se sont soldés par la mort.**

**Chez les patients qui développent une tachycardie persistante au repos, accompagnée d'autres signes et symptômes d'insuffisance cardiaque (p. ex., douleur thoracique, tachypnée (essoufflement) ou arythmies), on doit envisager la possibilité d'une myocardite, d'une myocardiopathie et (ou) d'un autre trouble cardiovasculaire. Au nombre des autres symptômes pouvant également se manifester, mentionnons la fatigue, les symptômes pseudogrippaux, une fièvre sans autre cause apparente, l'hypotension et (ou) une élévation de la pression veineuse au niveau de la jugulaire.**

**La survenue de ces signes et symptômes nécessite une évaluation diagnostique de toute urgence par un cardiologue en vue de déceler une éventuelle myocardite, une myocardiopathie et (ou) un autre trouble cardiovasculaire. Les patients ayant des antécédents familiaux d'insuffisance cardiaque doivent faire l'objet d'une évaluation cardiaque avant d'entreprendre le traitement. L'emploi de la clozapine est contre-indiqué chez les patients présentant une cardiopathie grave.**

**Chez les patients chez qui on soupçonne une myocardite, le traitement par la clozapine doit être interrompu dans les plus brefs délais. Les patients qui présentent une myocardite provoquée par la clozapine ne doivent plus jamais être exposés à ce produit.**

**Si le médecin diagnostique une myocardiopathie et (ou) un autre trouble cardiovasculaire, on doit envisager l'arrêt du traitement par la clozapine selon le tableau clinique.**

**Contexte des renseignements sur la cardiotoxicité présentés dans la mise en garde encadrée (en date du début de 2002) :**

**A) Myocardite, péricardite et épanchement péricardique**

**Rapports canadiens**

Au Canada, au total, les données de pharmacovigilance reçues par Santé Canada font état de 16 rapports spontanés de myocardite/péricardite/épanchement péricardique depuis la commercialisation de ce médicament en 1991 (voir aussi la section de la mise en garde encadrée qui traite des cas de myocardite). Un renseignement s'ajoute à ceux de la mise en garde encadrée : L'âge variait de 19 à 37 ans; la plus courte période de traitement par la clozapine s'établissait à 2 semaines.

Rapports internationaux

Les quatre pays dotés de registres nationaux sur la clozapine (États-Unis, Royaume-Uni, Canada, Australie) permettent une évaluation fiable des fréquences de notification de myocardite. Le taux le plus faible a été rapporté aux États-Unis (1/20 000 années-personnes), alors que le taux le plus élevé a été observé en Australie (1/800 années-personnes). Sur l'ensemble des 81 cas signalés, 37 % se sont soldés par la mort, et l'on a relevé à l'autopsie des signes de myocardite dans 80 %

d'entre eux. Le taux de myocardite pour l'ensemble des cas signalés à l'échelle mondiale (n = 213) s'établit à 1/14 000 années-personnes; 23 % de ces cas se sont révélés mortels et 85 % des cas de myocardite se sont manifestés au cours des deux premiers mois de traitement par la clozapine. Des cas de récurrence de myocardite au moment de la reprise du traitement par la clozapine ont été documentés.

Une autre analyse portant sur la clozapine et la myocardite a révélé que 70 % des patients étaient âgés de moins de 50 ans; par conséquent, la myocardite associée au traitement par la clozapine peut se produire chez les jeunes patients. Les doses correspondaient en majeure partie à celles qui sont actuellement approuvées dans la monographie, se situant en fait en deçà du seuil thérapeutique dans le tiers des cas, ce qui signifie sans doute que la myocardite s'est produite durant la période d'adaptation de la posologie.

On dénombre aussi des rapports faisant état de cas de péricardite/d'épanchement péricardique, certains d'entre eux s'étant révélés mortels. Dans certains cas, une éosinophilie accompagnait ces manifestations, ce qui pourrait indiquer que la cardite est en fait une réaction d'hypersensibilité à la clozapine; cela dit, on ignore si l'éosinophilie est un facteur prédictif fiable de cardite.

## **B) Myocardiopathie / insuffisance cardiaque / insuffisance mitrale**

### Rapports canadiens

Au Canada, 7 cas de myocardiopathie et 3 cas d'insuffisance cardiaque/d'insuffisance mitrale ont été signalés à Santé Canada. Dans certains de ces cas, une myocardite ou une endocardite concomitantes ont également été rapportées. L'âge des patients variait de 19 à 55 ans; deux des rapports d'insuffisance cardiaque font état de la mort des sujets (un homme de 61 ans et un homme de 46 ans).

### Rapports internationaux

Les rapports de 178 cas de myocardiopathie (dont 18 % mortels) ont été reçus. L'analyse de ces cas a révélé que quatre fois plus d'hommes que de femmes avaient reçu un diagnostic de myocardiopathie. Environ 80 % des cas se sont produits chez des patients de moins de 50 ans; dans ce groupe d'âge, la fréquence des rapports spontanés de myocardiopathie chez les patients traités par la clozapine était plus élevée que celle qu'on observe dans la population générale dans les pays à économie de marché.

Le diagnostic a été confirmé (par échocardiographie ou à l'autopsie) dans 44 % des cas. De façon générale, la dose de clozapine se situait dans l'intervalle thérapeutique, et la durée du traitement s'établissait à plus de 6 mois chez 65 % des patients. Aucune autre cause apparente de myocardiopathie (antécédents, médication concomitante ou comorbidité) n'a été décelée dans environ 50 % de l'ensemble des cas de myocardiopathie et dans 28 % des mortalités; l'âge moyen était d'environ 37 ans. Les termes suivants ont été les plus souvent signalés conjointement avec la myocardiopathie : insuffisance cardiaque congestive (21 %), troubles de la fréquence et du rythme cardiaques (10 %) et cardiomégalie (8 %). Dans les 4 cas où un suivi a été signalé après le retrait de la clozapine, une amélioration de la myocardiopathie a été constatée.

## **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 secondaires cardiovasculaires et respiratoires**

Sandoz 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]).

Le traitement par Sandoz Clozapine peut parfois provoquer une hypotension orthostatique, accompagnée ou non de syncope, et ce risque peut, chez certains patients, être présent tout au long du traitement. Dans certains cas rares (environ 1 patient sur 3000 aux États-Unis), le collapsus peut être profond et s'accompagner d'un arrêt respiratoire, d'un arrêt cardiaque ou des deux à la fois. L'hypotension orthostatique est plus susceptible de se produire durant la période d'adaptation de la posologie, lorsque la dose augmente rapidement, et peut même survenir dès l'administration de la première dose. Dans un rapport, des doses initiales d'à peine 12,5 mg ont été associées à un collapsus et à un arrêt respiratoire. En cas de reprise du traitement chez un patient ayant cessé brièvement de prendre Sandoz Clozapine, c'est-à-dire durant deux jours ou plus depuis la prise de la dernière dose, on recommande de n'administrer que 12,5 mg (la moitié d'un comprimé dosé à 25 mg), une ou deux fois par jour (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Des cas de collapsus, d'arrêt respiratoire et d'arrêt cardiaque durant le traitement initial par la clozapine sont survenus chez des patients prenant la clozapine seule ou en association avec des benzodiazépines ou d'autres médicaments psychotropes. Bien que l'on n'ait pas fait la preuve d'une interaction entre la clozapine et les benzodiazépines et d'autres agents psychotropes, la prudence s'impose lorsqu'on instaure un traitement par Sandoz Clozapine chez des patients qui reçoivent des benzodiazépines ou d'autres psychotropes.

Une tachycardie, parfois soutenue, s'exprimant par une hausse moyenne du pouls de 10 à 15 battements par minute, a été observée chez environ 25 % des patients. La tachycardie soutenue n'est pas seulement une réponse réflexe à l'hypotension, et s'observe dans toutes les positions évaluées. La tachycardie peut être imputable à l'effet anticholinergique de la clozapine et à la capacité de ce médicament d'augmenter les taux de noradrénaline. La tachycardie ou l'hypotension peut poser un risque grave chez une personne présentant une altération de la fonction cardiovasculaire.

Chez une faible proportion de patients traités par la clozapine, le tracé de l'ECG a révélé des variations de repolarisation semblables à celles observées avec d'autres antipsychotiques, y

compris une sous-déivellation du segment S-T et un aplatissement ou une inversion de l'onde T. La pertinence clinique de ces modifications n'a pas été clairement établie. Toutefois, lors des essais cliniques sur la clozapine, plusieurs patients ont présenté des manifestations cardiaques significatives, notamment des modifications ischémiques, des infarctus du myocarde, des arythmies et la mort subite. De plus, des cas d'insuffisance cardiaque congestive ont été signalés dans les rapports de pharmacovigilance. Il est difficile d'établir un lien de causalité avec la clozapine, en raison du fait qu'un grand nombre de ces manifestations sont survenues chez des patients atteints de maladie cardiaque grave, et de la présence d'autres causes plausibles. De rares cas de mort subite et inexplicée ont été signalés aussi bien chez les psychotiques non traités que chez ceux qui étaient traités par des antipsychotiques classiques. Cependant, l'existence d'une relation de cause à effet entre ces événements et l'administration d'antipsychotiques n'a pas été établie.

**Prolongation de l'intervalle QT :** Comme c'est le cas avec d'autres antipsychotiques, on doit prescrire Sandoz 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 des médicaments provoquant un allongement de l'intervalle QTc en concomitance.

**Thromboembolie veineuse :** On a signalé des cas de thromboembolie veineuse (TEV), y compris d'embolie pulmonaire mortelle, associés à l'emploi d'antipsychotiques, notamment la 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 Sandoz Clozapine et de prendre des mesures préventives.

Étant donné que Sandoz 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 :** Sandoz Clozapine pourrait réduire le seuil épiléptogène. Il faut user de prudence lorsqu'on administre Sandoz Clozapine à des patients qui présentent des antécédents de convulsions ou des facteurs prédisposants.

Selon les estimations, l'incidence cumulative des convulsions liées à la clozapine après une période d'un an est d'environ 5 %. Ces estimations se fondent sur la survenue d'une ou de plusieurs crises chez les patients exposés à la clozapine au cours d'études cliniques menées aux États-Unis. La dose semble constituer un important facteur prédictif à cet égard. Au-dessous de 300 mg/jour, le risque de convulsions est comparable à celui d'autres antipsychotiques (environ 1 à 2 %), alors qu'au-dessus de 300 mg/jour, il augmente avec la dose administrée et atteint 5 % aux doses de 600 à 900 mg/jour. En raison du risque de convulsions liées à l'utilisation de la clozapine, on doit informer les patients de n'entreprendre aucune activité pendant laquelle une perte de conscience subite pourrait poser un grave danger pour eux-mêmes ou pour les autres (p. ex., conduire une voiture, faire fonctionner une machine, nager, grimper, etc.).

### **Chutes**

Comme c'est le cas avec d'autres antipsychotiques, Sandoz 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 :** Un ensemble de symptômes potentiellement mortels, parfois appelé syndrome malin des neuroleptiques (SMN), a été associé à l'utilisation des antipsychotiques. Des cas de SMN ont été signalés chez des patients traités par la clozapine; la plupart d'entre eux recevaient également du lithium ou d'autres médicaments agissant sur le SNC.

Le SMN se manifeste par une hyperpyrexie, de la rigidité musculaire, des troubles mentaux (y compris des signes catatoniques) et des signes traduisant l'instabilité du système nerveux autonome (rythme cardiaque irrégulier ou pression artérielle instable, tachycardie, diaphorèse et dysrythmies). À ces signes peuvent s'ajouter une élévation de la créatine-phosphokinase, une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë.

L'évaluation diagnostique des patients qui présentent ce syndrome est complexe. Avant d'établir un diagnostic, il importe de déceler les cas dans lesquels coexistent une maladie grave (p. ex., une pneumonie, une infection générale) et des signes et symptômes extrapyramidaux (SEP) laissés sans traitement ou n'ayant pas été traités de façon adéquate. Il importe également d'envisager d'autres éléments du diagnostic différentiel tels qu'une toxicité anticholinergique centrale, un coup de chaleur, une fièvre d'origine médicamenteuse et une affection primaire du système nerveux central (SNC).

Le traitement symptomatique du SMN doit comprendre : 1) le retrait immédiat des antipsychotiques et d'autres médicaments qui ne sont pas essentiels au traitement en cours; 2) un traitement intensif des symptômes et une surveillance médicale, et 3) la correction de tout problème médical concomitant grave pour lequel il existe une thérapie spécifique. Il n'y a pas de consensus concernant le traitement pharmacologique spécifique du SMN sans complications.

La possibilité de réinstaurer un traitement par les antipsychotiques doit être envisagée soigneusement chez un malade ayant déjà été atteint du SMN. Il convient également de surveiller le malade de près puisque des cas de rechute ont été signalés.

**Dyskinésie tardive :** Un syndrome constitué de mouvements dyskinétiques, involontaires et potentiellement irréversibles peut apparaître chez les patients traités par les antipsychotiques traditionnels. Bien que la prévalence de la dyskinésie tardive liée à ces médicaments semble relativement élevée chez les personnes âgées, en particulier chez les femmes âgées, il est impossible de s'appuyer sur de telles estimations pour prédire, au début du traitement, quels sont les patients susceptibles de présenter ce syndrome.

Il est présumé que le risque de dyskinésie tardive et la probabilité d'évolution de ce syndrome à un stade irréversible augmentent en fonction de la durée du traitement et de la dose cumulative d'antipsychotiques administrés au patient. Cependant, le syndrome peut apparaître, quoique plus

rarement, même si la période de traitement est relativement courte et les doses administrées, faibles. Il n'existe pas de traitement connu pour les cas établis de dyskinésie tardive, bien que celle-ci puisse disparaître, partiellement ou entièrement, après le retrait des antipsychotiques. Par ailleurs, un traitement par les antipsychotiques peut supprimer, en tout ou en partie, les signes et les symptômes de la dyskinésie tardive, de sorte qu'il peut masquer le processus sous-jacent. L'effet d'une suppression des symptômes sur l'évolution du syndrome à long terme n'a pas été élucidé.

Il y a plusieurs raisons de prévoir que la clozapine peut se distinguer des autres antipsychotiques en ce qui a trait à sa capacité de provoquer une dyskinésie tardive. En effet, les études précliniques indiquent qu'il exerce un effet inhibiteur relativement faible sur les récepteurs dopaminergiques, et les études cliniques démontrent que le médicament est lié à une faible incidence de symptômes extrapyramidaux. De très rares cas de dyskinésie tardive ont été signalés chez des patients prenant de la clozapine et ayant été traités auparavant au moyen d'autres antipsychotiques, si bien qu'une relation de cause à effet ne peut être établie. Néanmoins, l'expérience acquise jusqu'ici ne permet pas encore de conclure que la clozapine ne provoquera pas de dyskinésie tardive.

Étant donné ce qui précède, il faut prescrire Sandoz Clozapine de façon à réduire au minimum le risque de dyskinésie tardive. L'utilisation prolongée de Sandoz Clozapine, comme celle de tout autre antipsychotique, doit être réservée aux patients qui semblent obtenir un avantage substantiel du médicament. Il faut rechercher la dose la plus faible et la durée de traitement la plus courte chez ces patients. La nécessité de poursuivre leur traitement doit faire l'objet d'une réévaluation périodique.

Les patients chez qui le traitement par d'autres neuroleptiques a provoqué l'apparition d'une dyskinésie tardive ont présenté une amélioration lorsqu'ils ont été traités par la clozapine. Si les signes et les symptômes de la dyskinésie tardive se manifestent chez un patient traité par Sandoz Clozapine, il faudra envisager l'arrêt du médicament. Il est possible, cependant, que certains patients nécessitent un traitement par Sandoz Clozapine en dépit de la présence du syndrome.

### **Hématologique**

Les patients qui ont des antécédents de myélopathies primaires ne devraient être traités que si les bienfaits éventuels du traitement l'emportent sur les risques. Avant d'instaurer un traitement par Sandoz Clozapine, une évaluation rigoureuse de ces patients par un hématologue est essentielle.

Les patients dont la numération leucocytaire est faible en raison d'une neutropénie bénigne liée à l'origine ethnique doivent faire l'objet d'une attention particulière et ne commencer un traitement par Sandoz Clozapine que sur autorisation d'un hématologue.

**Éosinophilie :** En cas d'éosinophilie, il est recommandé d'arrêter le traitement par la 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 post-commercialisation.



Les patients qui présentent une éosinophilie et une myocardite provoquée par la clozapine ne doivent plus jamais être exposés à ce produit.

**Thrombocytopénie :** En présence de thrombocytopénie, on recommande de cesser le traitement par Sandoz Clozapine si le nombre de plaquettes descend sous  $50,0 \times 10^9/L$ .

### **Endocrinien et Métabolique**

**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, durant le traitement par la clozapine, de rares cas d'hyperglycémie grave ayant parfois entraîné une acidocétose ou un coma hyperosmolaire, dont certains ont entraîné la mort, chez des patients n'ayant aucun antécédent d'hyperglycémie. Bien qu'un rapport de causalité avec la clozapine n'ait pas été établi avec certitude, la glycémie est néanmoins revenue à la normale chez la plupart des patients après l'arrêt du traitement, alors que la reprise de ce dernier a donné lieu à un nouvel épisode d'hyperglycémie dans quelques cas. Les effets de la clozapine sur le métabolisme du glucose chez les patients diabétiques n'ont pas fait l'objet d'études. Des cas d'intolérance au glucose, d'hyperglycémie grave, d'acidocétose et de coma hyperosmolaire ont été rapportés chez des patients n'ayant aucun antécédent d'hyperglycémie. Les patients qui prennent la clozapine devraient être soumis à une évaluation initiale et à un suivi périodique de la glycémie et du poids corporel. Il convient d'interrompre l'administration de la clozapine chez les patients qui manifestent des symptômes d'hyperglycémie tels que polydipsie, polyurie, polyphagie ou faiblesse.

Il existe un risque de modification de l'équilibre métabolique se traduisant par une légère déficience de l'homéostasie du glucose et une possibilité de démasquer un état prédiabétique ou d'aggraver un diabète préexistant.

L'évaluation de la relation entre la prise d'antipsychotiques atypiques et les anomalies glycémiques est compliquée par une augmentation possible du risque de diabète chez les patients atteints de schizophrénie ainsi que par l'incidence croissante du diabète dans la population générale. Étant donné ces facteurs confusionnels, la relation entre l'usage d'antipsychotiques atypiques et les effets indésirables liés à l'hyperglycémie n'est pas entièrement comprise. Toutefois, des études semblent indiquer un risque accru d'effets indésirables liés à l'hyperglycémie chez les patients recevant des antipsychotiques atypiques. Pour l'instant, on ne dispose pas d'estimations précises de ce risque.

Tout patient traité par des antipsychotiques atypiques doit faire l'objet d'une surveillance des symptômes d'hyperglycémie, entre autres la polydipsie, la polyurie, la polyphagie et la faiblesse. Lorsque des symptômes d'hyperglycémie se manifestent au cours d'un traitement par des antipsychotiques atypiques, il convient de mesurer la glycémie à jeun. Dans certains cas, l'hyperglycémie s'est résorbée lorsque l'administration de l'antipsychotique atypique a été

interrompue; toutefois, des patients ont dû poursuivre un traitement antidiabétique malgré l'abandon du médicament soupçonné d'être en cause. Chez les patients qui entreprennent un traitement par un antipsychotique atypique en présence de facteurs de risque de diabète (p. ex., obésité, antécédents familiaux de diabète), il faut mesurer la glycémie à jeun au départ et périodiquement par la suite. Lorsque le traitement est amorcé en présence d'un diagnostic établi de diabète, il faut assurer une surveillance régulière du patient afin de déceler toute variation de l'équilibre glycémique.

**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 la 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 :** Un trouble de motilité de l'œsophage et de l'aspiration a été associé à l'utilisation de médicaments antipsychotiques. La pneumonie par aspiration est une cause courante de morbidité et de mortalité chez les personnes âgées, en particulier chez ceux atteints de démence de type Alzheimer avancée. Sandoz Clozapine et les autres antipsychotiques devraient être utilisés avec précautions chez les patients à risque de pneumonie par aspiration.

### **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 la 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 de la clozapine chez les patients atteints d'une affection générale concomitante est limitée. Néanmoins, le médicament doit être utilisé avec prudence chez des patients souffrant de troubles hépatiques, rénaux ou cardiaques. Dans le cas d'affections graves, voir la section CONTRE-INDICATIONS.

**Insuffisance hépatique :** Les patients souffrant de troubles hépatiques stables peuvent recevoir Sandoz Clozapine, mais doivent être régulièrement soumis à des épreuves de la fonction hépatique. Si, au cours du traitement par Sandoz 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 Sandoz 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 :** Sandoz Clozapine doit être employé avec prudence chez les patients qui présentent des facteurs de risque 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, Sandoz 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 la clozapine peuvent devenir aménorrhéiques. Un retour des règles peut survenir par suite du passage d'un autre antipsychotique à la 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 Sandoz 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 Sandoz 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 la 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 Sandoz 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. La clozapine n'a fait l'objet d'aucune étude chez les patients âgés de plus de 60 ans atteints de démence. Sandoz 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 PRÉCAUTIONS). 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. Sandoz Clozapine n'est pas indiqué chez les patients

atteints de psychose secondaire à la démence (voir aussi l'encadré Mises en garde et précautions importantes sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Renseignements à transmettre aux patients**

On recommande aux médecins de discuter des points suivants avec les patients (ou avec leur tuteur) auxquels ils prescrivent Sandoz Clozapine :

- Il faut prévenir les patients du risque important d'agranulocytose – réaction indésirable pouvant se révéler mortelle – auquel ils s'exposent en prenant Sandoz Clozapine. Les informer qu'il est nécessaire d'effectuer des analyses hématologiques régulières afin de surveiller l'apparition d'une agranulocytose, et que les comprimés Sandoz Clozapine ne sont fournis que dans le cadre d'un programme visant à garantir qu'une telle surveillance sera effectuée comme il se doit. Leur expliquer également qu'ils devront se soumettre à des épreuves sanguines à la fréquence décrite ci-dessous :
  - Surveillance hebdomadaire au cours des 26 premières semaines du traitement par la clozapine.
  - Passée cette période pendant laquelle le risque est plus élevé, la surveillance pourrait être effectuée toutes les 2 semaines seulement, pourvu que le nombre de leucocytes et le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles se maintiennent à un niveau acceptable ( $\geq 3500/\text{mm}^3$  et  $\geq 2000/\text{mm}^3$ , respectivement) pendant les 26 premières semaines de traitement continu, et pour autant que leur état permette un tel changement de fréquence.
  - Par la suite, si le nombre de leucocytes et le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles se maintiennent à un niveau acceptable pendant la seconde période de 26 semaines de traitement continu, les épreuves sanguines peuvent être réalisées toutes les 4 semaines.

Leur conseiller de signaler sans délai la survenue de léthargie, de faiblesse, de fièvre, de mal de gorge, de malaise, d'ulcération d'une muqueuse ou d'autres signes possibles d'infection. On doit prêter une attention particulière aux personnes qui signalent des symptômes évoquant la grippe ou une autre infection.

- Il faut aviser les patients de 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). D'autres symptômes peuvent également se manifester, notamment la fatigue, les symptômes pseudogrippaux, une fièvre sans autre cause apparente, l'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). On conseille aux patients de communiquer avec le médecin avant de cesser de prendre l'un ou l'autre de leurs médicaments.
- Il faut prévenir les patients du risque important de convulsions auquel ils seront exposés au cours du traitement par Sandoz Clozapine, et leur conseiller d'éviter les activités exigeant de la vigilance (p. ex., conduire une voiture, faire fonctionner une machine, nager, grimper, etc.).
- Il faut les prévenir du risque d'hypotension orthostatique auquel ils seront exposés, surtout pendant la période initiale d'adaptation de la posologie.

- Il faut prévenir les patients du risque de constipation sévère au cours du traitement par Sandoz 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 prévenir les patients que s'ils cessent de prendre Sandoz Clozapine durant 2 jours ou plus, ils ne doivent pas reprendre le traitement à la même dose, mais plutôt communiquer avec leur médecin pour connaître la posologie appropriée.
- Les patients qui prennent ou prévoient prendre de l'alcool, des médicaments vendus sur ordonnance ou des produits en vente libre doivent en informer leur médecin.
- Les patientes qui sont enceintes ou qui prévoient le devenir au cours du traitement doivent en informer leur médecin.
- Les patientes ne doivent pas allaiter lorsqu'elles prennent Sandoz Clozapine.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables au médicament**

Les effets indésirables les plus graves de la 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, étourdissements, la sialorrhée, la tachycardie et la constipation.

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

Seize pour cent (16 %) des 1080 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 granulocytopénie, 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 effets indésirables observés en association avec l'emploi de la clozapine à une fréquence de plus de 5 % dans les essais cliniques étaient les suivants : effets sur le système nerveux central, notamment la somnolence et la sédation, les étourdissements et le vertige, les céphalées et les tremblements; effets sur le système nerveux autonome, notamment la sialorrhée, la sudation, la sécheresse de la bouche et les troubles de la vue; effets cardiovasculaires, notamment la tachycardie, l'hypotension et la syncope; effets gastro-intestinaux, notamment la constipation et les nausées; et la fièvre. La somnolence et la sédation sont des effets qui tendent à disparaître au cours du traitement ou à la suite d'une réduction de la dose. La sialorrhée est parfois profuse, surtout pendant le sommeil, mais peut être atténuée par une réduction de la dose.

### **Effets indésirables signalés lors des essais cliniques**

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables qui se sont produits à une fréquence de 1 % et plus chez les patients traités par la clozapine qui ont pris part aux essais cliniques. Ces pourcentages n'ont pas été corrigés en fonction de la durée d'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)**

<b>Système organique</b>	
<b>Effet indésirable <sup>a</sup></b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Troubles du système nerveux</b>	
Somnolence / sédation	39
Étourdissements / vertige	19
Céphalées	7
Tremblements	6
Perturbation du sommeil / cauchemars	4
Hypokinésie / akinésie	4
Convulsions	3 <sup>b</sup>
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
<b>Système organique</b>	
<b>Effet indésirable <sup>a</sup></b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Troubles psychiatriques</b>	
Agitation	4
Excitation	4
<b>Troubles cardiaques</b>	
Tachycardie	25 <sup>b</sup>
Douleur thoracique / angor	1
Variations d'ECG / anomalies de la fonction cardiaque	1
<b>Troubles vasculaires</b>	
Syncope	6
Hypotension artérielle	9
Hypertension artérielle	4
<b>Troubles digestifs</b>	
Constipation	14
Nausées	5
Gêne abdominale / brûlures d'estomac	4

Nausées / vomissements	3
Vomissements	3
Sécheresse de la bouche	6
Diarrhée	2
Anorexie	1
<b>Troubles hépatobiliaires</b>	
Anomalie des épreuves de la fonction hépatique	1
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>	
Anomalies urinaires	2
Énurésie	1
Besoin urgent d'uriner / pollakiurie	1
Rétention urinaire	1
<b>Troubles de l'appareil reproducteur</b>	
Anomalies de l'éjaculation	1
<b>Système nerveux autonome</b>	
Sialorrhée	31
Hyperhydrose (sudation)	6
Troubles de la vue	5
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	
Éruption cutanée	2
<b>Appareil locomoteur</b>	
Faiblesse musculaire	1
Douleur (dos, cou, jambes)	1
Spasme musculaire	1
Myalgie	1
<b>Troubles respiratoires</b>	
Douleur laryngée	1
Dyspnée, essoufflement	1
Congestion nasale	1
<b>Système organique</b>	
<b>Effet indésirable <sup>a</sup></b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Troubles sanguins et lymphatiques</b>	
Leucopénie / baisse du nombre de leucocytes / neutropénie	3
Agranulocytose	1 <sup>b</sup>
Éosinophilie	1
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>	
Gain de poids	4
<b>Divers</b>	
Fièvre (pyrexie)	5
Fatigue	2
Engourdissement / névralgie de la langue	1

<sup>a</sup> Effets signalés par au moins 1 % des patients traités par la clozapine.

<sup>b</sup> Taux calculé au sein d'une population d'environ 1700 sujets exposés au cours de l'évaluation clinique préalable à la commercialisation de la clozapine.

### **Effets indésirables observés pendant l'essai InterSePT**

Les effets indésirables signalés pendant l'essai InterSePT étaient conformes au profil d'innocuité de la clozapine et de l'olanzapine. Les dix effets indésirables signalés le plus souvent dans le groupe clozapine ont été les suivants : sialorrhée, somnolence, gain pondéral, anxiété, dépression,



étourdissements (à l'exclusion du vertige), trouble psychotique, idées suicidaires, 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 théâtraux, 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, hématurie, 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 atypique, 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 prescrit avec prudence chez les patients qui ont un antécédant 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 atypique s, y compris des cas rapportés avec la clozapine .

Les rapports volontaires d'effets indésirables temporairement 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 :** pseudophréochromocytome

**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 associé à des torsades de pointes.

**Troubles digestifs :** dysphagie, dyspepsie, fécalome, occlusion intestinale / iléus paralytique, hypertrophie parotidienne, colite (parfois mortelle), mégacôlon (parfois mortel), ischémie/ infarctus intestinal (parfois mortel(le)), la nécrose intestinale (parfois mortel(le)), l'ulcération (parfois mortel(le)) et la perforation (parfois mortel(le)).

**Troubles hépatobiliaires :** pancréatite aiguë, cholostase, 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, 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, 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, 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, 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, thrombocytémie.

**Troubles oculaires :** glaucome à angle fermé.

**Évaluations :** élévation du taux de CPK.

**Troubles généraux :** polysérose

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

La 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, la clozapine peut réduire l'augmentation de la tension artérielle causée par la norépinéphrine ou d'autres agents principalement alpha-adrénergiques et renverser l'effet hypertenseur de l'épinéphrine.

Sandoz 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 myélodépresseur et ne peuvent être éliminés rapidement par l'organisme.

L'emploi concomitant d'acide valproïque pourrait modifier les concentrations plasmatiques de la 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 la 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 Sandoz 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 P<sub>450</sub>, 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 P<sub>450</sub> 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 isoenzymes 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**

**Considérations posologiques**

Le traitement par Sandoz Clozapine devrait être amorcé chez des patients hospitalisés ou non hospitalisés, à condition, dans ce dernier cas, qu'une surveillance médicale soit possible et qu'on puisse prendre les signes vitaux pendant au moins six à huit heures après les deux ou trois premières doses.

On doit faire preuve de circonspection lorsqu'on instaure le traitement chez des patients non hospitalisés qui reçoivent des benzodiazépines ou d'autres psychotropes, puisque ces sujets peuvent présenter un risque accru de collapsus cardiaque accompagné d'un arrêt respiratoire, d'un arrêt cardiaque ou des deux à la fois (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament). Il faut redoubler de prudence chez les patients atteints de maladie cardiaque ou ayant des antécédents de convulsions (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Sandoz Clozapine est limité aux patients chez qui la numération et la formule leucocytaires sont normales et chez qui ces épreuves peuvent être effectuées au moins une fois par semaine au cours des 26 premières semaines de traitement par la clozapine, au moins toutes les deux semaines au cours des 26 semaines suivantes et au moins toutes les quatre semaines par la suite. La surveillance doit se poursuivre tout au long du traitement et pendant au moins quatre semaines après l'arrêt du traitement.

Au terme de 26 et de 52 semaines de traitement, respectivement, il convient d'évaluer, chez chaque patient, la possibilité d'effectuer les épreuves hématologiques toutes les deux semaines seulement

ou toutes les quatre semaines seulement. Pour prendre cette décision, le profil hématologique du patient au cours des 26 ou des 52 premières semaines de traitement (selon le cas) doit être pris en compte (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), et le médecin traitant doit faire appel à son jugement clinique et, s'il en ressent le besoin, à un hématologue conseil; on doit également tenir compte de la préférence du patient en ce qui a trait à la fréquence des épreuves sanguines. En outre, on doit considérer, lors de l'évaluation clinique, les éléments qui peuvent constituer des facteurs de risque supplémentaires pour le patient. Une surveillance hématologique hebdomadaire devra être réalisée pendant une période supplémentaire de six semaines si le traitement est interrompu pendant plus de trois jours. Si le traitement par la clozapine est interrompu pendant quatre semaines ou plus, une surveillance hebdomadaire s'impose pendant une période supplémentaire de 26 semaines.

Sandoz Clozapine n'est offert que par l'intermédiaire d'un réseau de distribution exigeant l'exécution d'analyses hématologiques toutes les semaines, toutes les deux semaines ou toutes les quatre semaines avant que ne soit remise la provision de médicaments pour la période suivante (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Sandoz Canada doit fournir aux distributeurs homologués<sup>†</sup> de clozapine qui en font la demande le statut d'interdiction de reprise du traitement et le statut hématologique des patients dans les 24 heures suivant la réception d'une demande par écrit (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

La posologie de Sandoz Clozapine doit être adaptée individuellement, et la plus faible dose efficace doit être utilisée chez tous les patients.

#### **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 une utilisation sécuritaire et une surveillance continue des patients traités avec la clozapine, le médecin doit obtenir le consentement du patient pour le partage possible de données hématologiques et d'autres données d'innocuité entre les registres de clozapine.

Le changement de traitement d'un patient d'une marque de la clozapine à une autre ne doit pas être effectué sans qu'un formulaire d'inscription du patient propre au nouveau registre n'ait été complété et signé par le médecin prescripteur.

Si le traitement d'un patient est changé d'une marque de la clozapine à une autre, la fréquence de la surveillance hématologique doit demeurer inchangée, à moins qu'un changement soit cliniquement indiqué.

#### **Posologie recommandée et adaptation modification posologique**

##### **Dose initiale**

---

<sup>†</sup> Un « distributeur homologué » est un fabricant qui détient un avis de conformité pour la commercialisation de la clozapine.

Le premier jour, on recommande d'administrer 12,5 mg de Sandoz Clozapine, la moitié d'un comprimé dosé à 25 mg, une ou deux fois par jour, suivis d'un ou deux comprimés à 25 mg le deuxième jour. Lorsqu'elle est bien tolérée, la dose peut être augmentée à raison de hausses quotidiennes de 25 à 50 mg, jusqu'à ce que la dose cible de 300 à 450 mg/jour soit atteinte au bout d'une période de deux semaines. Au-dessus de ce palier, la posologie ne peut être augmentée qu'une ou deux fois par semaine et tout au plus de 100 mg à la fois. Il convient d'adapter prudemment la posologie et de fractionner les doses afin de réduire au minimum les risques d'hypotension artérielle, de convulsions et de sédation. (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES)

### **Substitution d'un neuroleptique par la clozapine**

Avant d'instaurer un traitement par Sandoz Clozapine chez un patient prenant un autre neuroleptique par voie orale, il est généralement recommandé de diminuer progressivement la posologie de ce dernier pour parvenir à l'arrêt complet du traitement. Lorsque l'arrêt complet est réalisé depuis au moins 24 heures, le traitement par Sandoz Clozapine peut être instauré selon le schéma posologique décrit précédemment. Il est généralement recommandé de ne pas utiliser d'autres neuroleptiques en association avec Sandoz Clozapine.

### **Posologie thérapeutique**

Chez la plupart des patients, on peut s'attendre à ce que l'efficacité antipsychotique se situe dans un éventail thérapeutique de 300 à 600 mg/jour administrés en doses fractionnées. La dose quotidienne totale peut être répartie inégalement, la fraction principale étant alors administrée au coucher.

L'amélioration étant parfois graduelle, il faut compter au moins un mois avant que la réponse thérapeutique ne se maintienne au niveau voulu.

### **Dose maximale**

Il peut arriver, à l'occasion, que les patients nécessitent des doses supérieures à 600 mg/jour pour obtenir un effet thérapeutique acceptable. Compte tenu de la possibilité d'une augmentation des effets indésirables (en particulier, les convulsions) aux doses égales ou supérieures à 600 mg/jour, la décision de recourir à une posologie variant entre 600 et 900 mg/jour doit être prise avec prudence. Avant d'envisager une hausse de la posologie, il convient d'accorder suffisamment de temps au patient pour qu'il réagisse à la dose administrée. **LA DOSE QUOTIDIENNE MAXIMALE NE DOIT PAS DÉPASSER 900 MG.**

### **Dose d'entretien**

Une fois que les bienfaits thérapeutiques se sont pleinement manifestés, on peut réduire la posologie, chez un grand nombre de patients, sans modifier l'effet obtenu. Il est recommandé de diminuer prudemment la posologie et de la maintenir à un palier de 150 à 300 mg/jour administrés en doses fractionnées. Lorsqu'elle ne dépasse pas 200 mg/jour, il peut être approprié d'administrer le médicament une fois par jour au coucher.

### **Considérations posologiques pour les populations particulières**

**Patients âgés de 60 ans ou plus :** Chez les patientes âgées de 60 ans ou plus, le traitement doit être amorcé à une dose particulièrement faible de Sandoz 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 la 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 Sandoz 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 de Sandoz 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 hépatique**

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, le traitement par Sandoz 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 Sandoz Clozapine, il est recommandé de réduire graduellement la dose au cours d'une période de une à deux semaines. Cependant, si l'état du malade exige l'arrêt soudain du traitement (p.ex. : leucopénie grave ou toxicité cardiovasculaire), il faut surveiller le patient 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 SANDOZ CLOZAPINE CHEZ :**

- **Les patients qui l'ont interrompu pas 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 prendre 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 Sandoz 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. Bien que les mécanismes qui sous-tendent certains des effets indésirables de Sandoz 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.
---

Les signes et les symptômes du surdosage de la 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 la 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 2000 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 Sandoz 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**

La 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.

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30°C.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**Comprimés Sandoz Clozapine à 25 mg :** Chaque comprimé rond, jaune pâle, avec un sécable, portant une rainure d'un côté et la marque gravée « C25 » de l'autre côté, renferme 25 mg de clozapine. Les ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et polyvidone. Bouteilles de 100 comprimés.

**Comprimés Sandoz Clozapine à 100 mg :** Chaque comprimé rond, jaune pâle, avec un sécable, portant une rainure d'un côté et la marque gravée « C100 » de l'autre côté, renferme 100 mg de clozapine. Les ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et polyvidone. Bouteilles de 100 comprimés.

Sandoz Clozapine n'est offert que par l'intermédiaire d'un réseau de distribution exigeant l'exécution d'analyses hématologiques toutes les semaines, toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines avant que ne soit remise la provision de médicaments pour la période suivante (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

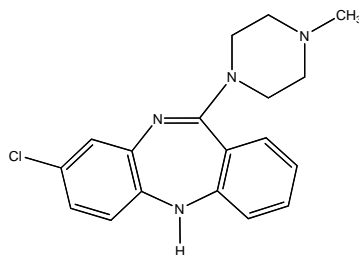
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

**Dénomination commune :** Clozapine

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

**Formule développée :**



**Formule Moléculaire :**  $C_{18}H_{19}ClN_4$

**Masse Moléculaire :** 326,8 g/mol

**Description :** La clozapine est une poudre cristalline jaune dont le point de fusion varie entre 182°C et 186°C. Le pKa (I) et le pKa (II) sont respectivement 3,70 et 7,60. La clozapine est insoluble dans l'eau, très soluble dans acide acétique 1N et dichlorométhane, soluble dans l'éthanol et le méthanol.

## ESSAIS CLINIQUES

### Étude de biodisponibilité comparative

Une étude 3-fois-croisée, effectuée en aveugle, à doses multiples, a été menée par Sandoz Canada pour évaluer la biodisponibilité comparative entre les comprimés Sandoz Clozapine (Sandoz Canada Inc.) dosés à 100 mg et ceux de produit de référence Clozaril® (Novartis Canada Inc., Canada)\*\* en comparant le taux et le degré d'absorption de la clozapine chez 25 patients (17 mâles et 8 femmes adultes).

#### Tableau sommaire des données de l'étude de biodisponibilité comparative pour études multidoses

##### Sandoz Clozapine

De données mesurées et transformées  
Moyenne géométrique - dose normalisée à 400 mg de la clozapine  
donnée que des doses égales de 12 heures  
Moyenne arithmétique (CV %)

Paramètre	Sandoz Clozapine Test	Clozaril®** Référence	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance
SSC <sub>ss</sub> (ng·h/mL)	7817 8381 (38,29 %)	7964 8485 (39,52 %)	98,1 %	93,0 % – 103 %
C <sub>max,ss</sub> (ng·h/mL)	1067 1179 (38,93 %)*	1096 1127 (32,56 %)*	103 %	94,8 % – 111 %
C <sub>min,ss</sub> (ng/mL)	365 411 (54,50 %)*	362 401 (51,62 %)*	101 %	90,6 % – 113 %
t <sub>max</sub> * (h)	2,35 (65,12)	2,48 (40,96)	-	-

\* Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV%) seulement;

\*\* Clozaril®, Novartis Canada Inc., acheté au Canada. Note : Le produit utilisé dans l'étude de biodisponibilité est maintenant commercialisé par HLS Therapeutics Inc.

Les résultats ci-dessus montrent que Sandoz Clozapine est bioéquivalent à Clozaril®.

## **Données issues d'un essai clinique portant sur le comportement suicidaire (étude InterSePT)**

L'étude InterSePT (*International Suicide Prevention Study*) ABA 451 était un essai prospectif multinational ouvert, avec répartition aléatoire en groupes parallèles, visant à comparer la clozapine à l'olanzapine durant 2 ans chez environ 490 patients par groupe de traitement.

### Plan de l'étude

Les patients avaient reçu un diagnostic de schizophrénie ou de troubles schizoaffectifs d'après les critères du DSM-IV et répondaient à au moins un des critères ci-après pour qu'on les considère comme exposés à un risque élevé de suicide : a) tentative de suicide ou hospitalisation en vue de prévenir une tentative de suicide au cours des 3 dernières années; ou b) idées suicidaires modérées ou intenses assorties d'une composante dépressive ou accompagnées d'hallucinations auditives dictant un ordre au cours de la dernière semaine. Le quart (27 %) des patients ont été considérés comme réfractaires au traitement.

En raison du risque élevé présenté par la population à l'étude, les investigateurs principaux (IP) avaient l'autorisation de traiter les patients lorsqu'ils le jugeaient nécessaire, notamment à l'aide de médicaments concomitants ou de traitements non médicamenteux, ou en ayant recours à l'hospitalisation. Tant les IP que les patients connaissaient la nature du traitement attribué.

### Paramètres d'efficacité

Le paramètre d'efficacité principal était le délai de survenue du premier incident de type I ou de type II.

Les IP, qui connaissaient la nature du traitement administré, avaient la responsabilité de déceler les incidents de type I : tentative de suicide ou, de l'avis de l'IP, besoin de recourir à l'hospitalisation ou à une surveillance accrue du patient afin de prévenir une tentative de suicide. Dans le cas des incidents de type I, les renseignements pertinents fournis par les IP ont été masqués et transmis à un groupe d'experts (*Suicide Monitoring Board* [comité de surveillance du suicide]) chargé de confirmer à l'insu chaque cas éventuel d'incident de type I. De leur côté, les psychiatres à qui l'attribution du traitement avait été masquée et qui devaient évaluer les patients suivant des intervalles préétablis, avaient la responsabilité de déceler les incidents de type II : aggravation marquée ou aggravation très marquée de l'état du patient par rapport au départ sur l'échelle CGI-SS-BP (*Clinical Global Impression of Severity of Suicidality –Blinded Psychiatrist* [impression clinique globale de la gravité de la suicidalité – à l'insu du psychiatre]).

### Résultats

Une analyse réalisée à l'aide du modèle de régression de Cox à risques proportionnels a démontré que, dans le contexte de l'essai InterSePT, le risque de tentative de suicide ou d'hospitalisation visant à prévenir une tentative de suicide (incident de type I) a été de 26 % moins élevé chez les patients traités par la clozapine que chez ceux qui ont reçu l'olanzapine ( $p = 0,02$ ; risque relatif de 0,74 [IC de 95 % : 0,57, 0,96]).

Les facteurs compromettant l'homologation de la clozapine dans la prévention du risque de comportement suicidaire récurrent chez les patients atteints de schizophrénie ou de troubles schizoaffectifs sont :

1. L'influence marquée du jugement clinique sur les paramètres d'évaluation, combinée au fait que l'attribution des traitements n'ait pas été masquée aux investigateurs principaux, pourrait avoir biaisé les résultats.
2. Pour établir des indications distinctes dans le domaine du comportement suicidaire récurrent par rapport au domaine de la psychose, on doit conclure que ces deux domaines sont indépendants. Or, les données dont on dispose actuellement ne permettent pas de tirer une telle conclusion.
3. Les préoccupations habituelles relatives à la possibilité de généraliser les résultats de recherche à tous les patients traités en pratique clinique sont amplifiées dans cette sphère thérapeutique. Étant donné que la schizophrénie est associée à un risque accru de suicide à long terme, la durée de l'étude, établie à deux ans, limite la généralisation des résultats. Bon nombre des patients admis à cette étude présentaient de multiples facteurs de risque de suicide; la nature variable et dynamique de ce risque et des facteurs de prévention ainsi que le caractère imprévisible de l'interaction de circonstances de vie uniques limitent également la généralisation des résultats. Il en va de même des efforts inhabituels déployés durant l'étude pour prévenir une tentative de suicide, notamment les entretiens fréquents entre le patient et le clinicien.
4. Étant donné que la décision de recourir à des traitements concomitants incombait aux IP, à qui l'attribution des traitements n'avait pas été masquée, on ne peut interpréter d'emblée les résultats observés a posteriori indiquant que les patients du groupe clozapine reçu significativement moins de médicaments psychotropes que ceux du groupe olanzapine.
5. Il s'agit du seul essai clinique prospectif avec répartition aléatoire mené à cet égard.

### Conclusion

En vertu de son indication actuellement homologuée au Canada, la clozapine est déjà offerte à une forte proportion de patients psychotiques exposés à un risque de suicide, compte tenu de la fréquence des problèmes de tolérabilité et de la rareté d'une réponse complète à un antipsychotique. L'étude InterSePT fournit de plus amples renseignements sur ces patients.

Bien que les résultats de l'étude InterSePT permettent de formuler des hypothèses, ils ne parviennent pas à appuyer l'innocuité et l'efficacité de la clozapine chez des patients n'ayant jamais reçu d'antipsychotiques ou souffrant de troubles schizoaffectifs.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

La clozapine se distingue des neuroleptiques classiques par son incapacité de provoquer les effets caractéristiques d'une inhibition des récepteurs de la dopamine (DA), tels qu'un antagonisme du comportement stéréotypé provoqué par l'apomorphine ou l'amphétamine, une catalepsie et une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques consécutive à des administrations répétées.

La clozapine inhibe la réponse d'évitement conditionnée, bien que cet effet s'observe sous l'action de doses supérieures à celles qui atténuent l'activité locomotrice. La clozapine provoque une hypothermie et exerce une activité antiagressive puissante contre le comportement d'attaque provoqué par l'isolement.

La clozapine exerce une activité anticholinergique puissante, tel qu'il a été démontré *in vivo* (tremblements provoqués par l'oxotrémorine), *in vitro* (contractions provoquées par l'acétylcholine - tissu isolé) et au moyen de tests de fixation ( $^3\text{H-QNB}$ ).

La clozapine exerce une activité antihistaminique puissante, tel qu'il a été démontré *in vivo* (bronchoconstriction provoquée par l'histamine) et *in vitro* (contractions provoquées par l'histamine - iléon isolé).

La clozapine exerce une activité antisérotoninergique puissante, tel qu'il a été démontré *in vivo* (comportements provoqués par le 5-HTP) et *in vitro* (contractions provoquées par la 5-HT-utérus isolé).

La clozapine se lie également à divers types de récepteurs, en particulier les récepteurs sérotoninergiques ( $S_2$ ), alpha-adrénergiques et histaminergiques ( $H_1$ ). Elle inhibe légèrement les récepteurs dopaminergiques  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$  et  $D_5$ , mais exerce un effet puissant sur les récepteurs  $D_4$ .

La plupart des neuroleptiques augmentent le renouvellement de la dopamine (DA) de façon plus marquée dans le système nigrostrié que dans le système mésolimbique. Or, la clozapine est une substance atypique parce que son action sur le renouvellement de la DA est plus élevée dans le système mésolimbique que dans le système nigrostrié. Puisque l'inhibition des récepteurs dopaminergiques du corps strié est considérée comme la cause des symptômes extrapyramidaux observés chez les patients, il est possible que l'effet particulier de la clozapine explique la raison pour laquelle le profil des effets secondaires extrapyramidaux de cette substance est discret.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de la clozapine est indiquée dans le tableau suivant :

Espèce	Sexe	Voie	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Souris	M, F	IV	61
	M, F	IP	90
	M	Orale	210
	F	Oral	190
Rat	M, F	IV	58
	M	IM	228
	F	IM	198
	M	Orale	325
	F	Orale	225
Cochon d'Inde	M	Orale	510
	F	Orale	681
Chien	M, F	Orale	145



## **Toxicité à long terme - Rat**

**Étude de toxicité orale d'une durée de 26 semaines chez le rat :** Les rats à l'étude ont reçu une solution de clozapine administrée par gavage, une fois par jour, 5 jours par semaine, pendant 26 semaines. Les doses utilisées étaient de 10, 20 et 40 mg/kg/jour. Parmi les paramètres étudiés, mentionnons les signes cliniques, le poids corporel, l'hématologie, les paramètres biochimiques, l'examen des urines, l'autopsie complète (y compris le poids des organes) et l'examen histologique.

La dose de 10 mg/kg/jour a légèrement augmenté le poids du foie chez les mâles. Les doses de 20 et de 40 mg/kg/jour ont provoqué une sédation au cours des premières semaines, et une agressivité au cours des dernières semaines de l'étude. La croissance pondérale a été quelque peu altérée, et le poids absolu et relatif du foie a légèrement augmenté. Le cardia était légèrement dilaté chez les mâles.

**Étude de toxicité orale d'une durée de 100 semaines chez le rat :** Pendant 100 semaines, les rats de l'étude ont reçu une ration alimentaire contenant une quantité de clozapine équivalant à 15, 31 et 74 mg/kg/jour, tandis que des témoins ont reçu une ration ne contenant pas de médicament. Le principal objectif de l'étude était d'évaluer le potentiel cancérogène du médicament chez le rat (voir Carcinogénicité). De plus, les paramètres suivants ont été étudiés : poids corporel, apport alimentaire, signes cliniques, hématologie, chimie du sang, examen des urines, chimie des urines, autopsie complète (y compris le poids des organes) et examen histologique de 30 organes.

Divers organes ont présenté une accumulation de lipopigments en fonction du temps et de la dose administrée. Aux doses de 31 et de 74 mg/kg/jour, cette accumulation était apparente dans la thyroïde, le cerveau, les reins, le foie, le coeur, la rate et les muscles striés des animaux morts ou sacrifiés après un an. Lors de l'examen final (100<sup>e</sup> semaine de l'étude), les lipopigments ont été observés également dans la thyroïde, le coeur et le cerveau de rats ayant reçu la dose de 15 mg/kg/jour. La présence de lipopigments en quantité élevée n'a pas été liée à des anomalies notables.

L'examen microscopique du foie a révélé des modifications à toutes les doses utilisées, notamment une vacuolisation centro-lobulaire et une tuméfaction des hépatocytes qui s'ajoutaient à une hausse du poids du foie. Ces effets étaient liés à la dose administrée. À la dose de 31 mg/kg/jour, les urines avaient une teinte rouge, probablement en raison d'un métabolite. Les taux sériques d'azote uréique et de GPT étaient légèrement élevés, la 26<sup>e</sup> et la 100<sup>e</sup> semaine, et des modifications dégénératives des testicules et des muscles striés ont été observées. Ces altérations étaient plus marquées chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée. Le taux de mortalité générale chez les rats traités était à peine plus élevé que celui des témoins et n'était pas lié à la dose ingérée.

**Étude de toxicité orale d'une durée de 24 mois chez le rat :** Pendant 108 semaines, les rats à l'étude ont reçu une ration alimentaire contenant une quantité de la clozapine équivalant à 3, 10 et 35 mg/kg/jour, tandis que des témoins ont reçu une ration ne contenant pas de médicament. L'objectif de l'étude était de déceler tout effet toxique chronique, y compris le potentiel cancérogène du médicament chez le rat (voir Carcinogénicité). Les paramètres suivants ont également été étudiés : poids corporel, apport alimentaire, signes cliniques, hématologie, chimie du sang, autopsie complète (y compris le poids des organes) et examen histologique de 33 organes.

La mortalité chez les rats traités par la clozapine a été comparable à celle des témoins, quels que soient les intervalles durant lesquels les taux de mortalité ont été relevés.

Sauf la mise en évidence d'une accumulation de lipopigments semblable à celle qui a été observée dans l'étude de toxicité orale d'une durée de 100 semaines, aucune observation n'indique que le traitement ait modifié la survenue des maladies susceptibles de se manifester spontanément chez les rats de laboratoire.

### **Toxicité à long terme - Souris**

**Étude de toxicité orale d'une durée de 78 semaines chez la souris :** Les animaux à l'étude ont reçu de la clozapine mélangée à leur ration alimentaire pendant 78 semaines, à raison d'une dose initiale d'environ 40 mg/kg/jour. À compter de la 32<sup>e</sup> semaine jusqu'à la fin de l'étude, la moitié des souris ont reçu une dose d'environ 75 mg/kg/jour. Bien que le principal objectif ait été d'évaluer le potentiel cancérigène du médicament (voir Carcinogénicité), cette étude a permis d'évaluer les paramètres suivants : poids corporel, apport alimentaire, hématologie, chimie du sang, examen des urines, autopsie complète (y compris le poids des organes) et examen histologique de tous les principaux organes.

Au cours des premières semaines de traitement, jusqu'à 40 % des souris - y compris les témoins - ont présenté des lésions cutanées occasionnelles et idiopathiques, qui ont été traitées pendant une brève période à l'aide d'antibiotiques et d'antifongiques. Les examens de pathologie clinique ont fourni des résultats négligeables, à l'exception d'une élévation légère des taux de transaminase glutamique-oxaloacétique dans le sérum des souris traitées, la 78<sup>e</sup> semaine. Cependant, l'examen histologique du foie n'a révélé aucun signe d'hépatotoxicité.

### **Toxicité à long terme - Chien**

**Étude de toxicité orale d'une durée de 13 semaines chez le chien :** La clozapine a été administrée en capsules à des beagles, 7 jours sur 7, pendant 13 semaines. Les doses utilisées étaient de 5, 10 et 20 mg/kg/jour. Les paramètres suivants ont été étudiés : poids corporel, apport alimentaire, signes cliniques, examens physique et neurologique, électrocardiographie, hématologie, données biologiques, examen des urines, autopsie complète (y compris le poids des organes) et histologie.

À toutes les doses utilisées, on a observé les signes suivants (qui semblaient liés à la dose) : sédation, relâchement musculaire, myosis, larmolement, salivation, tremblements musculaires, prolapsus des membranes nictitantes, irritabilité et vomissements. Tous ces signes ont disparu au cours des 12 heures suivant l'administration du médicament, sauf la salivation qui, dans certains cas, a duré 24 heures. Aucune modification toxicologique n'a été observée, à l'exception d'élévations du poids du foie chez quelques chiens traités en comparaison des témoins, mais aucun signe n'indiquait que celles-ci étaient liées à la dose ingérée. L'une des chiennes recevant la dose intermédiaire est morte après 25 jours de traitement. L'autopsie a révélé que la mort était due à une pneumonie aiguë et qu'elle n'était pas liée au traitement. Aucun autre animal n'est mort, quelle qu'ait été la dose administrée.

**Toxicité orale chez les chiens recevant des doses croissantes :** Des beagles ont reçu des capsules de la clozapine par voie orale, 7 jours sur 7, pendant 13 semaines, à raison de doses quotidiennes

croissantes. On a d'abord augmenté graduellement la dose quotidienne de 20 à 90 mg/kg, puis on a maintenu cette posologie élevée de la 9<sup>e</sup> semaine à la 13<sup>e</sup> semaine de l'étude. À la fin de cette période, la moitié des chiens ont été sacrifiés, tandis que les autres chiens ont été soumis à une période de repos thérapeutique de 8 semaines avant d'être sacrifiés.

Au début de l'étude, lorsque les doses variaient entre 20 et 30 mg/kg/jour, les chiens ont montré une parésie légère, un prolapsus des membranes nictitantes, une salivation, des tremblements et une épiphora distincte. Lorsqu'on a augmenté les doses, ces signes se sont intensifiés progressivement. En outre, un myosis, une posture inhabituelle, une tachypnée et une attitude agressive ont été observés chez les chiens, et deux d'entre eux ont présenté des convulsions et une ataxie. Tous ces signes défavorables ont disparu en deux semaines après la fin du traitement. Les tracés de l'ECG ont révélé une baisse de la fréquence cardiaque, une prolongation de l'intervalle Q-T et une onde T bifide dans certaines dérivations. Ces modifications ont disparu en 4 semaines après le retrait de la clozapine. Tous les autres examens cliniques de même que l'autopsie n'ont révélé que des modifications qui n'étaient probablement pas attribuables à la substance à l'étude, sauf peut-être l'augmentation du poids des reins. Les examens microscopiques ont fourni des résultats négligeables. La dose finale administrée aux animaux de l'étude correspond approximativement à 60 % de la DL<sub>50</sub>.

**Étude de toxicité orale d'une durée d'un an chez le chien :** Des beagles ont reçu des capsules de la clozapine par voie orale, à raison d'abord de 5, 10 et 20 mg/kg/jour pendant 4 semaines, et ensuite de 7,5, 15 et 30 mg/kg/jour jusqu'à la fin de l'étude, 7 jours sur 7. Un groupe témoin a reçu des capsules vides. Les paramètres de l'étude sont semblables à ceux décrits précédemment.

Les effets cliniques attribuables à l'action pharmacologique du médicament (p. ex., salivation, apathie, tremblements légers et diarrhée) sont survenus à toutes les doses et d'une façon proportionnelle à la dose. Cependant, aucun effet toxique spécifique ou aspécifique d'un surdosage n'a été mis en évidence. Des lésions bénignes et coïncidentes ont été observées chez certains chiens, mais aucune relation n'a été établie entre celles-ci et l'administration du médicament.

### **Toxicité à long terme - Singe**

**Étude de toxicité orale d'une durée de deux ans chez le singe rhésus :** Les animaux à l'étude ont reçu des capsules de la clozapine, 7 jours sur 7, pendant 104 semaines. Les doses utilisées étaient de 3 et de 20 mg/kg/jour (la dose la plus élevée ayant varié entre 15 et 30 mg/kg/jour au cours des premières semaines de l'étude). Les paramètres suivants ont été évalués : observation clinique, poids corporel, hématologie, chimie du sang, électrocardiographie, ophtalmoscopie, et autopsie complète avec examen histologique sur deux singes par dose après 52 semaines, puis sur deux autres singes par dose après 104 semaines.

La dose de 3 mg/kg/jour a provoqué des signes cliniques légers et transitoires (sédation et ptosis le 1<sup>er</sup> jour) ainsi que de légères modifications hématologiques au cours des premières semaines (baisse légère du nombre d'érythrocytes et de leucocytes, sans anémie ni leucopénie). Les tracés de l'ECG ont révélé une légère prolongation de l'intervalle Q-T, apparaissant chez certains singes à intervalles sporadiques, surtout pendant la première année. La dose de 3 mg/kg/jour est considérée comme une dose ne produisant « pas d'effet toxique » chez le singe. À la dose de 20 mg/kg/jour, les signes cliniques suivants ont été observés : sédation, ptosis et salivation. La croissance

pondérale a été altérée, et le nombre d'hématies et de leucocytes a légèrement diminué, bien qu'aucun cas d'anémie ni de leucopénie ne soit apparu. Les modifications de l'ECG étaient semblables à celles qui ont été observées à de faibles doses, bien que leur fréquence ait diminué au cours de la seconde année. Après un an, l'autopsie a révélé une légère accumulation de lipopigments dans les fibres myocardiques. Après deux ans, l'autopsie a montré une décoloration brune distincte de la muqueuse du coeur et de la vessie associée à l'accumulation de lipopigments. L'examen microscopique a mis en évidence la présence d'un pigment semblable dans les neurones du SNC et la muqueuse de la vésicule biliaire. Le poids de la rate a légèrement augmenté. Quoi qu'il en soit, aucune toxicité spécifique n'a été observée dans les organes.

### **Carcinogénicité**

**Rats :** Au cours des études de toxicité orale de 100 semaines et de 24 mois décrites précédemment, l'incidence des tumeurs n'a pas augmenté chez les animaux traités, les cas de tumeur ne sont pas apparus plus tôt chez ces animaux que chez les témoins, et l'analyse n'a révélé aucune différence entre les animaux traités et les témoins en ce qui a trait aux types de tumeurs observés.

**Souris :** Une étude de carcinogénicité orale d'une durée de 78 semaines a été effectuée comme il a été décrit précédemment (voir Toxicité à long terme). Lors d'une seconde étude, des souris ont reçu, pendant 18 semaines, une ration alimentaire contenant une quantité de la clozapine équivalant à des doses moyennes de 6, 21 et 61 mg/kg/jour. Les paramètres suivants ont été évalués : poids corporel, apport alimentaire, hématologie finale, autopsie complète et examen microscopique de tous les principaux organes. Au cours de l'une et l'autre études, l'incidence des tumeurs a été semblable chez les souris traitées et les témoins, et aucune modification de la prédominance d'un type de tumeur en particulier n'est survenue dans les groupes traités.

### **Mutagénicité**

Aucun effet mutagène de la clozapine n'a été décelé au cours des quatre essais de mutagénicité suivants : 1) test d'Ames avec *Salmonella*; 2) recherche de la synthèse de réparation de l'ADN (UDS) - hépatocytes de rats *in vitro*; 3) analyse des cellules du hamster chinois V79 *in vitro*, et 4) épreuve du micronucléus *in vivo* chez la souris.

### **Reproduction et tératologie**

**Étude de tératologie chez le rat et le lapin :** Les animaux à l'étude, des rates et des lapines gravides, ont reçu de la clozapine par voie orale durant l'organogenèse (du 5<sup>e</sup> au 16<sup>e</sup> jour de gestation chez le rat, du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de gestation chez le lapin), à raison de 20 et 40 mg/kg/jour. Ces doses étaient dissoutes dans de l'eau et administrées par gavage aux animaux traités, tandis que des témoins recevaient de l'eau. À la fin de la période de gestation, les mères ont été sacrifiées et examinées avec leurs foetus. Les paramètres visant la mère, les foetus et la portée ont été évalués.

Aux doses à l'étude, il semble que la clozapine n'a pas d'effet sur les paramètres concernant la mère, les foetus et la portée. Chez le lapin, la croissance pondérale a diminué au cours du traitement et la perte de poids n'a pas été compensée au cours de la gestation. Par ailleurs, aucune modification liée au médicament n'a été observée chez la mère, les foetus ou la portée, à l'exception d'une légère réduction du poids moyen des foetus (dans les limites normales).

**Étude de fertilité chez le rat.** Un groupe de rats et de rates ont été traités par la clozapine pendant 70 et 14 jours, respectivement, au cours de la période précédant l'accouplement. Ce groupe recevait 20 et 40 mg/kg/jour de la clozapine dissoute dans l'eau et administrée par gavage, tandis que des témoins recevaient de l'eau fraîche par gavage. Le 13<sup>e</sup> jour de la période de gestation, la moitié des rates ont été sacrifiées. L'appareil génital de la mère et l'état du fœtus ont alors été examinés. Les autres rates ont mis bas, et leurs petits ont été sacrifiés le 21<sup>e</sup> jour après l'accouchement et examinés aux fins de la recherche des anomalies.

Au terme de la période de traitement, les rats mâles ayant reçu l'une ou l'autre dose à l'étude présentaient une réduction de la croissance pondérale en comparaison des témoins. Une sédation a été observée à la dose de 40 mg/kg/jour, alors qu'une excitation a été notée à la dose de 20 mg/kg/jour. La fertilité n'a pas été altérée. L'évolution de la gestation et le développement foetal et post-natal ont été normaux au cours de l'étude.

Chez les rates, la période de traitement de 2 semaines n'a pas altéré la croissance pondérale, et la clozapine a produit des effets pharmacologiques semblables à ceux qui ont été observés chez les rats mâles. Le taux de conception était remarquablement élevé dans le groupe ayant reçu 40 mg/kg/jour, mais il a été lié à une légère hausse du nombre de morts intra-utérines. L'examen des fœtus et des nouveau-nés n'a révélé aucune anomalie. La naissance et le développement postnatal des rats ont été normaux au cours de l'étude.

**Étude périnatale chez le rat :** À compter du dernier tiers de la gestation jusqu'au 21<sup>e</sup> jour postpartum, des rates ont reçu de la clozapine par gavage à raison de 20 et 40 mg/kg/jour, tandis que des témoins ont reçu de l'eau. Des examens ont été effectués sur leurs petits, à la naissance et au cours de la période post-natale.

Les mères à l'étude ont présenté une réduction de la croissance pondérale en fonction de la dose administrée. On a même enregistré une perte de poids à la dose de 40 mg/kg/jour. Les mesures de la taille et du poids de la portée se situaient dans les limites normales, bien qu'elles aient révélé une légère réduction liée à la dose. Le taux de survie et le poids moyen des rats du groupe traité étaient plus faibles que ceux des témoins à la fin de la période de lactation. Les petits ont montré des signes d'excitabilité accrue.

**Étude des effets sur la descendance chez le rat :** Les rats nés des trois groupes décrits ci-dessus (témoins, 20 mg/kg/jour et 40 mg/kg/jour) ont atteint la maturité sexuelle et se sont accouplés selon six combinaisons possibles entre les groupes choisis (mâles témoins - femelles 40 mg/kg; mâles témoins - femelles 20 mg/kg; mâles 40 mg/kg - femelles témoins; mâles 20 mg/kg - femelles témoins; mâles 20 mg/kg - femelles 20 mg/kg, et mâles 40 mg/kg - femelles 40 mg/kg). L'objet de l'étude était d'évaluer les taux de conception chez les rats de l'étude, le résultat des portées et le développement post-natal de la génération F<sub>2</sub>.

Aucun des 6 groupes de rats n'a présenté des résultats s'écartant de la normale, et l'analyse n'a révélé aucune différence entre les groupes. De ces observations, on peut tirer la conclusion que l'administration de la clozapine n'affecte pas la génération F<sub>2</sub>.

**Autres études**

Selon les résultats de plusieurs systèmes d'essai utilisant les cellules de la moelle épinière chez l'animal, la clozapine, ainsi que d'autres médicaments susceptibles de provoquer l'agranulocytose, exerce un effet suppressif sur la division cellulaire. Cependant, la pertinence de ces modèles pour prédire la toxicité potentielle au niveau de la moelle épinière n'a pas encore été élucidée.

## RÉFÉRENCES

### Études précliniques

1. Anden NE, Grabowska-Anden M. Contributions of  $\alpha$ -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. Nielsen EB, 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; 46: 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.

### Études cliniques

12. Alvir JMJ, Lieberman JA, Safferman AZ et al. Clozapine-induced agranulocytosis B Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993; 329:162-167.
13. Alvir JMJ, Lieberman JA. A reevaluation of the clinical characteristics of clozapine- induced aggranulocytosis in light of the United States experience. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14(2):87-88.

14. Amsler HA, Teerenhovi L, Barth E et al. Agranulocytosis in patients treated with clozapine. A study of the Finnish epidemic. *Acta psychiat scand* 1977; 56: 241-248.
15. 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.
16. Centorrino F, 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.
17. Choc MG et al. Single- vs multiple-dose pharmacokinetics of clozapine in psychiatric patients. *Pharm Res* 1990, 7:347-351
18. Choc MG, Lehr RG, Hsuan F et al. Multiple-dose pharmacokinetics of clozapine in patients. *Pharm Res* 1987; 4: 402-405.
19. Chouinard G, Annable L. Clozapine in the treatment of newly admitted schizophrenic patients - a pilot study. *J Clin Pharmacol* 1976: 289-297.
20. Claghorn J, Honigfeld G, Abuzzahab FS et al. The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 377-384.
21. 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.
22. Coffey I. Options for the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *CNS Drugs* 1994; 1:107-118.
23. de la Chapelle A, Kari C, Nurminen M, Hernberg S. Clozapine-induced agranulocytosis - a genetic and epidemiologic study. *Hum Genet* 1977; 37: 183-194.
24. Diamond BI, Borison RL. Basic and clinical studies of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis and dyskinesia. *Psychopharmacol Bull* 1986; 22: 900-905.
25. Fischer V, Vogels B, Maurer G, Tynes RE. The antipsychotic clozapine is metabolized by the polymorphic human microsomal and recombinant cytochrome P450 2D6. *J Pharmacol exp Ther* 1992, 260:1355-1360
26. 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.
27. 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.
28. Gerson SL. Clozapine B deciphering the risks. *N Eng J Med* 1993; 329(3): 204-205.



29. Gerson SL, Meltzer H. Mechanisms of clozapine-induced agranulocytosis. *Drug Safety* 1992; 7(Suppl 1): 17-25.
30. Hasegawa M, Gutierrez-Estelnou 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.
31. Honigfeld G, Patin J, Singer J. Clozapine: Antipsychotic activity in treatment-resistant schizophrenics. *Adv Ther* 1984;1:77-97.
32. 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.
33. Kane JM, Cooper TB, Sachar EJ et al. Clozapine: Plasma levels and prolactin response. *Psychopharmacology(Berl)* 1981;73:184-187.
34. Kay SR, Lindenmayer JP. Stability of psychopathology dimensions in chronic schizophrenia: Response to clozapine treatment. *Comprehens Psychiat* 1991; 32:28-35.
35. Kuha S, Miettinen 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.
36. Lapierre YD, Ghadirian A, St-Laurent J, Chaudhry RP. Clozapine in acute schizophrenia - efficacy and toxicity. *Curr Ther Res* 1980;27:391-400.
37. Leadbetter R, Shutty M, Pavalonis D et al. Clozapine-Induced Weight Gain: Prevalence and Clinical Relevance. *Am J Psychiat* 1992; 149: 68-72.
38. 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.
39. Lindström 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.
40. Marder SR, Van Putten T. Who should receive clozapine? *Arch Gen Psychiat* 1988;45:865-867.
41. Meltzer HY, Bastani B, Kwon KY et al. A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenia patients. *Psychopharmacology* 1989; 99:S68-S72.
42. Meltzer HY, Cola P, Way L et al. Cost-effectiveness of Clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia. *Am J Psychiat* 1993; 150: 1630-1638.

43. 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.
44. Miller DD, Perry PJ, Cadoret RJ, Andreasen NC. Clozapine's effect on negative symptoms in treatment refractory schizophrenics. *Comprehens Psychiat* 1994; 35:8-15.
45. Miller DD. Effect of phenytoin on plasma clozapine concentrations in two patients. *J Clin Psychiat* 1991, 52:23-25
46. Naber D, Hippus H. The European experience with use of clozapine. *Hosp Community Psychiatry* 1990; 41:886-890.
47. 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.
48. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, Cadoret RJ. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiat* 1991; 148:231-235.
49. 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.
50. 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.
51. Raitasuo V et al. Carbamazepine and plasma levels of clozapine. *Amer J Psychiatry* 1993, 150:169
52. Saletu B, Grünberger J, Linzmayer L, Anderer P. Comparative placebo-controlled pharmacodynamic studies with zotepine and clozapine utilizing pharmaco-EEG and psychometry. *Pharmacopsychiat* 1987;20:12-27.
53. Sassim N, Grohmann R. Adverse drug reactions with clozapine and simultaneous application of benzodiazepines. *Pharmacopsychiat* 1988, 21:306-307
54. 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.
55. 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

56. Szymanski S et al. A case report of cimetidine-induced clozapine toxicity. *J Clin Psychiat* 1991, 52:21-22
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. HLS Therapeutics Inc., Monographie de produit Clozaril® (Clozapine) comprimés à 25 mg et 100 mg, N° de contrôle :232767, date de révision : 23 Janvier 2020.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

**Pr SANDOZ CLOZAPINE  
Comprimés de clozapine**

**Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Sandoz Clozapine et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la Sandoz 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 :**

Sandoz 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.

Sandoz Clozapine ne peut être obtenu que sur ordonnance.

**Les effets de ce médicament :**

Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz Clozapine :

- si vous êtes allergique à la clozapine ou à un des ingrédients entrant dans la composition énumérée dans « 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 coeur (p. ex., myocardite, cardiopathie 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 Sandoz Clozapine (clozapine), demandez conseil à votre médecin avant de prendre Sandoz Clozapine.

**L'ingrédient médicamenteux est :**

L'ingrédient actif de Sandoz Clozapine est la clozapine.

**Les ingrédients non médicinaux sont :**

Les ingrédients non médicinaux sont : amidon de maïs, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et polyvidone.

**Les formes posologiques sont :**

Sandoz Clozapine est offert en comprimés dosés à 25 et à 100 mg.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

- **Des études menées sur divers médicaments de la famille dont Sandoz Clozapine fait partie ont révélé une fréquence accrue de décès lorsqu'ils sont employés chez des patients âgés atteints de démence. Sandoz Clozapine n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence.**
- **Sandoz Clozapine peut causer une baisse du nombre de globules blancs pouvant mettre la vie du patient en danger (agranulocytose ou granulocytopenie), 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 Sandoz 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 Sandoz Clozapine a été associée à des troubles cardiaques éventuellement graves (p. ex., myocardite, péricardite, épanchement péricardique et cardiopathie), 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 Sandoz 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 votre médecin ou votre 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 Sandoz Clozapine.

Votre médecin doit vérifier votre poids avant le début de votre traitement par Sandoz 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 Sandoz 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

Sandoz 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 Sandoz 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 difficulté à s'alimenter.

Comme Sandoz Clozapine peut passer dans le lait maternel, les mères qui prennent Sandoz Clozapine ne doivent pas allaiter.

### Conduite automobile et utilisation de machines

En raison du risque de convulsions durant le traitement par

Sandoz 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 Sandoz 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, Sandoz 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 Sandoz 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 toute 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 la 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/inecic-ceac.nsf/vwGeneratedInterE/gv00235e.html>.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz Clozapine prendre

Le traitement débute habituellement avec la moitié d'un comprimé dosé à 25 mg, 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 Sandoz Clozapine se situant entre 300 et 450 mg. Certains patients peuvent avoir besoin de doses allant jusqu'à un maximum de 900 mg par jour.

### À quel moment prendre Sandoz Clozapine

Prendre Sandoz Clozapine à la même heure chaque jour, vous aidera à vous souvenir de prendre votre médicament.

### De quelle façon prendre Sandoz 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.

### Pendant combien de temps prendre Sandoz Clozapine

Continuez de prendre Sandoz Clozapine, tel que recommandé par votre médecin.

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

Vous ne devez pas cesser subitement de prendre Sandoz 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 :

Si vous prenez une dose de Sandoz Clozapine supérieure à la dose recommandée, vous devez communiquer avec votre médecin immédiatement.

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre une dose de Sandoz 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 Sandoz Clozapine pendant plus de 2 jours, vous devez communiquer avec votre médecin qui vous donnera des directives sur la façon de reprendre le traitement.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Vous devez signaler sans tarder au médecin la survenue d'une tachycardie (accélération des battements du coeur) 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 la clozapine).

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

**Effets secondaires 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).

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

Sandoz 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), flexion incontrôlée d'un côté du corps (pleurothotonos), 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.

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

Si vous présentez tout autre effet secondaire non mentionné dans le 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 obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très fréquents	Apparition ou aggravation d'une constipation		√	
Fréquents	Basse pression : faiblesse, étourdissements, évanouissements		√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez 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			√
<b>Convulsions :</b> perte de conscience avec tremblements incontrôlables			√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Peu fréquents</b>		√	
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 infections).			
<b>Rares</b>		√	
<b>Caillots sanguins :</b> 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		√	



**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Aspiration d'aliments dans les poumons		√	
Douleur abdominale attribuable à l'inflammation du pancréas		√	
Faible taux de globules rouges		√	
<b>Trouble du foie :</b> coloration jaune de la peau et des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit	√		
<b>Signes d'infection des voies respiratoires ou de pneumonie,</b> tels que de la fièvre, de la toux, de la difficulté à respirer ou une respiration sifflante		√	
<b>Diabète</b> (signe d'un taux élevé de sucre dans le sang) : Soif excessive, sécheresse de la bouche et urines abondantes		√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Très rares</b>	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 jambes		√
	<b>Thrombocytopénie</b> (signes d'une baisse du taux de plaquettes): Saignements spontanés ou ecchymoses (bleus)		√
	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		√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Sensation de malaise, vomissements accompagnés de constipation sévère/prolongée		√	
<b>Réaction allergique:</b> Enflure principalement du visage, de la bouche et de la gorge, ainsi que de la langue pouvant entraîner de la douleur et des démangeaisons de même qu'une difficulté à respirer			√
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		√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
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 Sandoz Clozapine, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**HOW TO STORE IT**

- Conservez votre médicament à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), 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.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés 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/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.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**

**Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur SANDOZ CLOZAPINE:**

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements sur le médicament à l'intention des patients), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ou le site Web du fabricant <http://www.sandoz.ca> ou en appelant au 1-800-361-3062

Ce feuillet a été rédigé par Sandoz Canada

Inc. Dernière révision : 20 Mars 2020