

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT

Pr **GEN-CLOZAPINE**  
comprimés de clozapine  
comprimés, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, orale  
Forme Mylan

Antipsychotique

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

Date d'autorisation initiale :  
17 février 2014

Date de révision :  
18 juillet 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 261515

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané	07/2022
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4. Personnes âgées	07/2022

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b>	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b>	<b>6</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b>	<b>7</b>
4.1 Considérations posologiques	7
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	8
4.4 Administration	10
4.5 Dose omise	11
<b>5 SURDOSAGE</b>	<b>11</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b>	<b>12</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b>	<b>13</b>
7.1 Populations particulières	25
7.1.1 Femmes enceintes	25
7.1.2 Femmes qui allaitent	25
7.1.3 Enfants	25
7.1.4 Personnes âgées	26
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b>	<b>27</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables	27
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	27
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	29
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques,	

	données biochimiques et autres données quantitatives .....	30
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	30
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>32</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	32
9.3	Interactions médicament-comportement.....	32
9.4	Interactions médicament-médicament .....	32
9.5	Interactions médicament-aliment .....	34
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	34
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	34
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>34</b>
10.1	Mode d'action.....	34
10.2	Pharmacodynamie .....	35
10.3	Pharmacocinétique .....	35
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>36</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....</b>	<b>36</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>37</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>37</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>37</b>
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude .....	37
14.2	Résultats de l'étude.....	38
14.3	Études comparatives de biodisponibilité .....	40
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>42</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>42</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>47</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>48</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

GEN-CLOZAPINE (clozapine) sous forme de comprimés 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 de neutropénie 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 de neutropénie 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. Le risque de convulsions est proportionnel à la dose et celles-ci sont plus susceptibles de survenir lorsque la dose est augmentée rapidement. Il convient d'accroître la dose graduellement et d'utiliser des doses fractionnées. Il faut faire preuve de prudence chez les patients qui présentent des antécédents ou des facteurs de risque de convulsions.

La clozapine ne peut être utilisée qu'avec la garantie que des analyses hématologiques seront effectuées de façon régulière, tel qu'il est décrit aux sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Hématologie](#) et 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

GEN-CLOZAPINE n'est disponible que par l'intermédiaire d'un système de distribution GenCAR<sup>MC</sup> qui assure des analyses hématologiques hebdomadaires, aux deux semaines ou aux quatre semaines avant que ne soit livrée la provision de GEN-CLOZAPINE pour la période suivante (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Hématologie](#)).

Ce système requiert :

- l'inscription du patient, du lieu où il se situe, des coordonnées du médecin traitant, du laboratoire d'examen et de la pharmacie dans le système GenCAR<sup>MC</sup>.
- l'entretien d'une base de données nationale propre à Mylan Pharmaceuticals ULC qui permet le suivi des résultats hématologiques de tous les patients traités avec GEN-CLOZAPINE et renseigne rapidement le médecin traitant, le pharmacien ou la pharmacie (dans les 24 heures suivant la réception du résultat des analyses hématologiques).
- la possibilité d'identifier les patients dont l'état a été déclaré « non admissible à la reprise » (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Pour cela, Mylan Pharmaceuticals ULC doit à la fois fournir aux, et obtenir de, tous les autres fournisseurs\* autorisés de clozapine, les données relatives à l'état de non-admissibilité à la reprise et au statut hématologique pour tous les patients (voir 4 [POSOLOGIE ET](#)

---

\* Un « distributeur homologué » est un fabricant qui détient un avis de conformité pour la commercialisation de la clozapine.

**ADMINISTRATION**). Mylan Pharmaceuticals ULC doit pouvoir fournir cette information dans les 24 heures suivant la réception d'une demande écrite.

Le médecin ne doit prescrire GEN-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 système de distribution, les médecins traitants doivent veiller à ce que les analyses hématologiques soient réalisées à la fréquence requise (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Hématologie](#)) et que des dispositions soient prises pour que les résultats soient acheminés au GenCAR<sup>MC</sup>. Pour obtenir de plus amples renseignements sur le GenCAR<sup>MC</sup>, les médecins peuvent composer sans frais le 1-866-501-3338.

### **Autres systèmes 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 système de distribution spécifique à ce fabricant. L'introduction de clozapine produite par d'autres fabricants a eu pour conséquence la mise sur pied de registres et de systèmes 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 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 clozapine à une autre, la fréquence de la surveillance hématologique doit demeurer inchangée, à moins qu'un changement soit cliniquement indiqué.

### **1.1 Enfants**

**Enfants (< 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. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de clozapine chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

### **1.2 Personnes âgées**

**Personnes âgées (> 60 ans)** : Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES et 7.1.4 [Personnes âgées](#). GEN-CLOZAPINE doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, [Considérations posologiques pour les populations particulières](#)).

## **2 CONTRE-INDICATIONS**

- GEN-CLOZAPINE (clozapine) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à la clozapine ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir 6 [FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, 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 qui présentent une affection hépatique active associée à des nausées, de l'anorexie ou à un ictère; une maladie du foie évolutive; ou une insuffisance hépatique.
- GEN-CLOZAPINE est également contre-indiqué chez les patients incapables de subir des analyses sanguines.

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

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

##### **Neutropénie grave (agranulocytose)**

Le traitement par GEN-CLOZAPINE a été associé à une neutropénie grave, définie comme un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à  $0.5 \times 10^9/L$ . Une neutropénie grave peut entraîner une infection grave ou le décès. Avant d'instaurer le traitement par GEN-CLOZAPINE, le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles doit être d'au moins  $\geq 2.0 \times 10^9/L$  au départ dans la population générale; il doit être d'au moins  $\geq 1.0 \times 10^9/L$  chez les patients qui présentent une neutropénie bénigne documentée liée à l'origine ethnique. Un suivi hématologique régulier est nécessaire avant de prescrire ce médicament, en raison du risque important d'un tel effet indésirable potentiellement fatal (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Hématologie](#)). Il faut aviser les patients de signaler immédiatement 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.

En raison du risque de neutropénie grave, GEN-CLOZAPINE n'est offert que par l'intermédiaire d'un système de distribution (« GenCAR<sup>MC</sup> ») assurant 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 GEN-CLOZAPINE pour la période suivante (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

##### **Myocardite, cardiomyopathie et insuffisance mitrale**

Des cas de myocardite et de cardiomyopathie fatals ont été observés lors du traitement par clozapine. Il convient d'interrompre le traitement par GEN-CLOZAPINE et d'obtenir une évaluation de la fonction cardiaque si une myocardite ou une cardiomyopathie sont soupçonnées. Une myocardite ou une cardiomyopathie doivent être envisagées en présence d'une douleur thoracique, de tachycardie, de palpitations, de dyspnée, de fièvre, de symptômes évoquant la grippe, d'hypotension, ou de modifications de l'ECG. En règle générale, les patients qui ont des antécédents de myocardite ou de cardiomyopathie provoquée par la clozapine ne doivent plus être

exposés à ce produit (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Appareil cardiovasculaire](#)).

#### **Mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence**

Les patients âgés atteints de démence qui sont traités par un antipsychotique courent un risque accru de décès comparativement à ceux qui reçoivent un placebo (voir 7.1.4 [Personnes âgées](#)). GEN-CLOZAPINE n'est pas approuvé chez les patients âgés atteints de démence.

## **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **4.1 Considérations posologiques**

Le traitement par GEN-CLOZAPINE (clozapine) peut 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 6 à 8 heures après les 2 ou 3 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 circulatoire accompagné d'un arrêt respiratoire, d'un arrêt cardiaque ou des deux à la fois (voir 9.4 [Interactions médicament-médicament](#)). Il faut redoubler de prudence chez les patients atteints de maladie cardiaque ou ayant des antécédents de convulsions (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Appareil cardiovasculaire](#) et [Système nerveux](#)).

GEN-CLOZAPINE est limité aux patients chez qui le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles est normal et chez qui cette épreuve peut être effectuée au moins 1 fois par semaine au cours des 26 premières semaines de traitement par la clozapine, au moins toutes les 2 semaines au cours des 26 semaines suivantes et au moins toutes les 4 semaines par la suite. La surveillance doit se poursuivre tout au long du traitement. Si le traitement est interrompu en raison d'une neutropénie, les mesures doivent être répétées 2 fois par semaine jusqu'à ce que le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles revienne à la normale ( $\geq 2,0 \times 10^9/L$ ). Chez les patients qui présentent une neutropénie bénigne liée à l'origine ethnique, il convient de poursuivre la surveillance jusqu'à ce que le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles soit  $\geq 1,0 \times 10^9/L$  (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neutropénie grave, [Directives pour la mesure du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles](#)). Dans les cas où le traitement par la clozapine est interrompu pour une raison autre que la neutropénie, il est recommandé de poursuivre la surveillance du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles chez les patients de la population générale jusqu'à ce que le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles soit  $\geq 2,0 \times 10^9/L$  ( $\geq 1,0 \times 10^9/L$  chez les patients qui présentent une neutropénie bénigne liée à l'origine ethnique).

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 (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Hématologie](#)), 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 6 semaines si le traitement est interrompu pendant plus de 3 jours. Si le traitement par la clozapine est interrompu pendant 4 semaines ou plus, une surveillance hebdomadaire s'impose pendant une période supplémentaire de 26 semaines (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neutropénie grave, [Directives concernant le calendrier du suivi](#)).

GEN-CLOZAPINE n'est offert que par l'intermédiaire d'un système de distribution assurant 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 GEN-CLOZAPINE pour la période suivante (voir 1 [INDICATIONS](#))

Mylan Pharmaceuticals ULC fournira aux fournisseurs autorisés\* de clozapine qui le demandent le statut hématologique ou de « non-admissibilité à la reprise » d'un patient, et ce, dans les 24 heures suivant réception d'une demande écrite (voir 1 [INDICATIONS](#)).

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

## 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

### Dose initiale

Le premier jour, on recommande d'administrer 12,5 mg de GEN-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 9 [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### Substitution d'un neuroleptique par GEN-CLOZAPINE

Avant d'instaurer un traitement par GEN-CLOZAPINE chez un patient prenant un autre

---

\* Un « distributeur homologué » est un fabricant qui détient un avis de conformité pour la commercialisation de la clozapine.

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 GEN-CLOZAPINE peut être instauré selon le schéma posologique décrit précédemment. Il est généralement recommandé de ne pas utiliser d'autres neuroleptiques en association avec GEN-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 variante 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. Lorsque la posologie ne dépasse pas 200 mg/jour, il peut être approprié d'administrer le médicament une fois par jour au coucher. L'état des patients doit être périodiquement réévalué pour déterminer s'il y a lieu de poursuivre le traitement d'entretien.

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

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

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

**Troubles cardiovasculaires :** Les troubles cardiovasculaires graves font partie des contre-indications du médicament. GEN-CLOZAPINE doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une maladie cardiovasculaire, une maladie pulmonaire, ou les deux à la fois, en particulier chez ceux qui souffrent d'arythmies cardiaques ou de troubles de la conduction. Chez ces patients, la recommandation d'augmenter la dose de façon graduelle doit être appliquée avec le plus grand soin.

**Insuffisance rénale :** Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, la dose initiale de GEN-CLOZAPINE doit être de 12,5 mg, administrée le premier jour du

traitement, et l'augmentation de la dose doit se faire lentement, par petits paliers.

**Insuffisance hépatique** : Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, le traitement par GEN-CLOZAPINE doit être administré avec prudence et assorti d'une surveillance régulière de la fonction hépatique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

#### **Arrêt du traitement**

Lorsqu'on envisage l'arrêt du traitement par GEN-CLOZAPINE, il est recommandé de réduire graduellement la dose au cours d'une période de 1 à 2 semaines. Cependant, si l'état du patient 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Généralités](#) et [Directives pour la mesure du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles](#)).

#### **Reprise du traitement après une interruption**

**Il ne faut pas reprendre le traitement par GEN-CLOZAPINE chez :**

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

Lorsqu'on reprend le traitement chez un patient qui avait cessé brièvement de prendre GEN-CLOZAPINE, c'est-à-dire durant deux jours ou plus, on recommande d'administrer, le premier jour, 12,5 mg (la moitié d'un comprimé dosé à 25 mg) une ou deux fois par jour (voir 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) en ce qui concerne les directives relatives à la surveillance hématologique). Si cette dose est bien tolérée, il peut être possible d'atteindre à nouveau la dose thérapeutique, et ce, plus rapidement que lors de l'instauration du traitement initial.

D'autres précautions s'imposent lorsqu'on reprend le traitement par GEN-CLOZAPINE. Bien que les mécanismes qui sous-tendent certains des effets indésirables de 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, p. ex., 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.

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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Neutropénie grave](#)).

#### **4.4 Administration**

Pour l'administration du médicament, voir 4.2 [Posologie recommandée et ajustement posologique](#). Le comprimé peut être écrasé au besoin.

#### 4.5 Dose omise

En cas d'oubli d'une dose de GEN-CLOZAPINE, si moins de 2 heures se sont écoulées depuis le moment prévu pour l'administration, la dose peut être prise immédiatement. Autrement, la dose omise doit être sautée et le calendrier d'administration habituel doit être maintenu. Il ne faut pas prendre une double dose. En cas d'omission de la dose pendant 2 jours ou plus, voir [Reprise du traitement après une interruption](#) ci-dessus.

### 5 SURDOSAGE

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

À ce jour, la mortalité liée au surdosage aigu intentionnel ou accidentel de clozapine, dont l'issue est documentée, s'élève à environ 12 %. La plupart des décès étaient associés à une insuffisance cardiaque ou à une pneumonie consécutive à une aspiration et sont survenus à des doses supérieures à 2 000 mg. Certains patients se sont rétablis après avoir ingéré une dose supérieure à 10 000 mg. Toutefois, on a observé que, chez quelques adultes, surtout ceux n'ayant pas été exposés antérieurement à la clozapine, l'ingestion de doses de 400 mg a provoqué un état comateux menaçant le pronostic vital et, dans un cas, la mort du patient. Chez de jeunes enfants, la prise de doses variant de 50 à 200 mg a entraîné une forte sédation ou un coma sans toutefois entraîner la mort.

#### Traitement du surdosage

Libérer les voies aériennes et les maintenir dégagées; assurer une oxygénation et une ventilation adéquates. Procéder à un lavage gastrique ou à l'administration de charbon activé dans les 6 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 cardiaque.

Il n'existe pas d'antidotes spécifiques contre GEN-CLOZAPINE (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.

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

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 - Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	<p>Comprimés GEN-CLOZAPINE à 25 mg - Chaque comprimé est jaune pale, rond, à rebords biseautés, avec « CZ » sur « 25 » (effigie) gravé sur un côté et « G » / « G » (sécable sous pression) de l'autre côté et contient 25 mg de clozapine.</p> <p>Disponible en flacons de 100 comprimés.</p>	Dioxyde de silicone colloïdal, amidon de maïs, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone et talc.
Orale	<p>Comprimés GEN-CLOZAPINE à 50 mg - Chaque comprimé est jaune pale, rond, plat à rebords biseautés, avec « CZ » sur « 50 » (effigie) gravé sur un côté et « G   G » (sécable sous pression) de l'autre côté et contient 50 mg de clozapine.</p> <p>Disponible en flacons de 100 comprimés.</p>	Dioxyde de silicone colloïdal, amidon de maïs, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone et talc.
Orale	<p>Comprimés GEN-CLOZAPINE à 100 mg - Chaque comprimé est jaune pale, rond, à rebords biseautés, avec « CZ » sur « 100 » (effigie) gravé sur un côté et « G » / « G » (sécable sous pression) de l'autre côté et contient 100 mg de clozapine.</p> <p>Disponible en flacons de 100 comprimés.</p>	Dioxyde de silicone colloïdal, amidon de maïs, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone et talc.
Orale	<p>Comprimés GEN-CLOZAPINE à 200 mg - Chaque comprimé est jaune pale, oblong, convexe normal, avec « CZ   200 » gravé sur un côté et « G   G » de l'autre côté et contient 200 mg de clozapine.</p> <p>Disponible en flacons de 100 comprimés.</p>	Dioxyde de silicone colloïdal, amidon de maïs, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone et talc.

GEN-CLOZAPINE n'est offert que par l'intermédiaire d'un système 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 1 [INDICATIONS](#)).

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 [ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

### Généralités

**Neutropénie** : En raison du risque important de neutropénie, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance conformément aux directives stipulées dans la monographie. (Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, [Neutrop grave](#)). Pour améliorer et standardiser la nomenclature, le terme « neutropénie » remplace les termes « leucopénie », « granulocytopenie » et « agranulocytose » utilisés auparavant.

**Fièvre** : Les patients qui suivent un traitement par GEN-CLOZAPINE présentent parfois des élévations passagères de température au-dessus de 38 °C (100,4 °F); ces dernières se manifestent le plus souvent au cours des trois premières semaines du traitement. La fièvre est bénigne et transitoire, en général, mais s'accompagne parfois d'une hausse ou d'une baisse du nombre des leucocytes. En cas de fièvre, par conséquent, il convient d'évaluer soigneusement l'état du patient afin d'éliminer la possibilité d'un processus infectieux sous-jacent ou d'une dyscrasie sanguine. En présence d'une forte fièvre, il convient d'envisager un syndrome malin des neuroleptiques (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Système nerveux](#)). Si le diagnostic de syndrome malin des neuroleptiques est confirmé, on doit immédiatement mettre fin au traitement par GEN-CLOZAPINE et prendre les mesures qui s'imposent sur le plan médical. Une fièvre inexplicite est l'un des symptômes pouvant accompagner la myocardite (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Appareil cardiovasculaire](#)).

**Activité anticholinergique** : GEN-CLOZAPINE exerce de puissants effets anticholinergiques qui peuvent entraîner des effets indésirables sur tout l'organisme. Il faut donc faire preuve d'une grande prudence lorsqu'on administre ce médicament aux patients atteints d'une hypertrophie de la prostate, d'un glaucome à angle fermé ou d'un iléus paralytique. Probablement en raison de ses propriétés anticholinergiques, GEN-CLOZAPINE a été associé à un dysfonctionnement du péristaltisme intestinal d'intensité variable, allant de la constipation à l'obstruction intestinale, au fécalome, à l'iléus paralytique, au mégacôlon et à l'ischémie/infarctus intestinal. De rares cas se sont révélés fatals. Une surveillance étroite pendant le traitement par GEN-CLOZAPINE pour identifier rapidement l'apparition de la constipation, suivie d'une prise en charge efficace de la constipation sont recommandées 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 antécédents de chirurgie abdominale inférieure, car ils peuvent aggraver la situation. Il est essentiel que la constipation soit reconnue et traitée activement.

**Effets de rebond/de retrait** : S'il est nécessaire de mettre fin subitement au traitement par GEN-CLOZAPINE (p. ex., en cas de leucopénie), on doit assurer un suivi étroit du patient visant à déceler tout signe de récurrence des symptômes psychotiques ou de symptômes liés au

rebond cholinergique, tels que la sudation profuse, les céphalées, les nausées, les vomissements et la diarrhée.

## **Appareil cardiovasculaire**

**Cardiotoxicité** : IMPORTANTES DONNÉES SUR L'INNOCUITÉ CONCERNANT UN GROUPE DE MANIFESTATIONS CARDIOVASCULAIRES QUI ONT ÉTÉ SIGNALÉES CHEZ DES PATIENTS TRAITÉS PAR LA CLOZAPINE :

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 et de cardiomyopathie au cours des deux premiers mois de traitement surtout, mais sans s'y limiter. Une myocardite a été signalée chez des patients âgés de 19 ans ou plus qui prenaient de la clozapine à des doses se situant dans l'éventail posologique approuvé.

Des cas de péricardite et d'épanchement péricardique 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. 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. (Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Éosinophilie](#)).

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.

Il convient d'interrompre le traitement par GEN-CLOZAPINE et de procéder d'urgence à une évaluation cardiaque si une myocardite, une cardiomyopathie ou toute autre cardiotoxicité significative est soupçonnée. En règle générale, les patients qui ont des antécédents de myocardite ou de cardiomyopathie associée à la clozapine ne doivent pas recevoir de nouvelles doses de GEN-CLOZAPINE. Des cas de récurrence de myocardite au moment de la reprise du traitement par la clozapine ont été documentés. Toutefois, s'il estime que les bienfaits du traitement par GEN-CLOZAPINE l'emportent sur les risques de récurrence de myocardite ou de cardiomyopathie, le médecin peut envisager la reprise du traitement par GEN-CLOZAPINE en consultation avec un cardiologue, après une évaluation cardiaque complète, et sous étroite surveillance médicale.

Une myocardite ou une cardiomyopathie doivent être soupçonnées chez les patients traités par GEN-CLOZAPINE qui présentent une douleur thoracique, une dyspnée, une tachycardie persistante au repos, des palpitations, une fièvre sans autre cause apparente, de la fatigue, des symptômes pseudo-grippaux, une hypotension, d'autres signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque (p. ex., douleur thoracique, tachypnée [essoufflement], ou arythmies), ou des résultats anormaux à l'électrocardiographie (tracés infravoltés, anomalies du segment ST-T, arythmies, déviation axiale droite, mauvaise progression de l'onde R et/ou élévation de la pression veineuse au niveau de la jugulaire). La myocardite survient la plupart du temps dans les 2 premiers mois du traitement par la clozapine.

Les symptômes de cardiomyopathie apparaissent généralement après la myocardite associée à la clozapine, habituellement après 8 semaines de traitement. La myocardite et la cardiomyopathie peuvent toutefois survenir à tout moment durant le traitement par GEN-CLOZAPINE. Des symptômes pseudo-grippaux non spécifiques tels qu'un malaise, une myalgie, une douleur thoracique de type pleurétique et une fièvre légère précèdent souvent des

signes plus manifestes d'insuffisance cardiaque. Les résultats généralement observés aux analyses de laboratoire comprennent une élévation de la troponine I ou T, de la créatinine kinase-MB, de l'éosinophilie périphérique et de la protéine C réactive (CRP). La radiographie thoracique pourrait démontrer une dilatation cardiaque, et l'examen d'imagerie cardiaque (échocardiogramme, imagerie isotopique, ou cathétérisme cardiaque) pourrait révéler des signes de dysfonction ventriculaire gauche. Une insuffisance mitrale a été rapportée chez les patients qui reçoivent un diagnostic de cardiomyopathie pendant le traitement par GEN-CLOZAPINE. Dans ces cas, une régurgitation mitrale légère ou modérée a été observée à l'échocardiographie bidimensionnelle. Quand une cardiomyopathie est soupçonnée, envisager une échographie Doppler bidimensionnelle afin de repérer une insuffisance mitrale.

### **Autres effets secondaires cardiovasculaires et respiratoires**

GEN-CLOZAPINE doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une maladie cardiovasculaire, une maladie pulmonaire, ou les deux à la fois, en particulier chez ceux qui souffrent d'arythmies cardiaques ou de troubles de la conduction. Chez ces patients, la recommandation d'augmenter la dose de façon graduelle doit être appliquée avec le plus grand soin [administrer une dose initiale de 12,5 mg le premier jour du traitement, puis l'augmenter lentement, par petits paliers (voir 4.2 [Posologie recommandée et ajustement posologique](#))].

Une hypotension orthostatique, accompagnée ou non de syncope, peut parfois survenir pendant le traitement par GEN-CLOZAPINE et ce risque peut, chez certains patients, être présent tout au long du traitement. Dans certains cas rares (environ 1 patient sur 3 000 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 GEN-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 4.2 [Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

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 clozapine et les benzodiazépines et d'autres agents psychotropes, la prudence s'impose lorsqu'on instaure un traitement par la 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 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 clozapine, le tracé de l'ECG a révélé des variations de repolarisation semblables à celles observées avec d'autres antipsychotiques, y compris une sous-dénivellation du segment S-T et un aplatissement ou une inversion de

l'onde T. La 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 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 GEN-CLOZAPINE avec prudence aux patients que l'on sait atteints d'une maladie cardiovasculaire, qui présentent des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT ou qui prennent 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 clozapine, dans le cadre de rapports de cas et d'études d'observation. Il convient de déceler tous les facteurs de risque de TEV avant et pendant le traitement par GEN-CLOZAPINE et de prendre des mesures préventives.

Étant donné que GEN-CLOZAPINE peut provoquer de la sédation et un gain de poids, et par conséquent une augmentation du risque de thromboembolie, on doit éviter l'immobilisation du patient.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

En raison du risque de convulsions durant le traitement par GEN-CLOZAPINE, il faut éviter les activités au cours desquelles une perte de conscience subite est possible (p. ex., conduire une voiture, faire fonctionner une machine, nager, grimper).

En raison de sa capacité potentielle de provoquer une sédation initiale, GEN-CLOZAPINE peut altérer les facultés mentales ou physiques, ou les deux, en particulier au cours des premiers jours de traitement. Il faut observer rigoureusement la recommandation concernant l'augmentation graduelle de la posologie et mettre les patients en garde contre les activités exigeant de la vigilance (p. ex., conduire une voiture, faire fonctionner une machine, nager, grimper, etc.) (voir 4.2 [Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

### **Système endocrinien et métabolisme**

**Changements métaboliques :** Les antipsychotiques atypiques, y compris 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 GEN-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 GEN-CLOZAPINE devraient être soumis à une évaluation initiale et à un suivi périodique de la glycémie et du poids corporel. Il convient d'envisager d'interrompre l'administration de GEN-CLOZAPINE chez les patients qui présentent 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 détecter toute détérioration de la maîtrise glycémique.

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

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

### **Appareil génito-urinaire**

De très rares cas de priapisme ont été signalés chez des patients traités par clozapine. Comme avec d'autres médicaments psychotropes, cette réaction indésirable ne semblait pas

être liée à la dose ou à la durée du traitement.

## Hématologie

**Neutropénie grave** : Parce qu'elle comporte un risque important de neutropénie, un effet indésirable pouvant mettre en danger la vie du patient (voir ci-dessous), l'utilisation de GEN-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 indésirables intolérables empêchant l'administration d'une dose efficace.

En général, les décès liés à une neutropénie provoquée par la clozapine ont résulté d'infections imputables à une immunodéficience. Par conséquent, il faut aviser les patients de signaler sans retard 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.

GEN-CLOZAPINE n'est offert que par l'intermédiaire d'un système de distribution (RASC) 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 GEN-CLOZAPINE pour la période suivante (voir 1 **INDICATIONS**). Tous les patients doivent être évalués pour s'assurer qu'ils n'ont pas d'antécédents de neutropénie/d'agranulocytose associée à la clozapine (c.-à-d. qu'ils ne sont inclus dans aucune base de données des distributeurs homologués actuels de la clozapine en tant que patients ayant reçu le statut d'interdiction de reprise du traitement).

Les patients doivent présenter un nombre absolu normal de polynucléaires neutrophiles (soit  $\geq 2,0 \times 10^9/L$ ;  $\geq 1,0 \times 10^9/L$  chez les patients qui présentent une neutropénie bénigne liée à l'origine ethnique) avant de commencer le traitement par la clozapine. Le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles est habituellement précisé dans le cadre de l'hémogramme, y compris de la formule leucocytaire, et est plus révélateur que le nombre de globules blancs en ce qui concerne la neutropénie d'origine médicamenteuse. Le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles doit être mesuré au moins 1 fois par semaine au cours des 26 premières semaines de traitement par la clozapine. Par la suite, si le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles se maintient à un niveau acceptable ( $2,0 \times 10^9/L$ ) durant les 26 premières semaines de traitement continu, il peut être mesuré au moins toutes les 2 semaines durant les 26 semaines qui suivent. Par la suite, si le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles se maintient à un niveau acceptable ( $\geq 2,0 \times 10^9/L$ ) durant la seconde période de 26 semaines de traitement continu, il peut être mesuré au moins toutes les 4 semaines tout au long du traitement.

### **Directives pour la mesure du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles**

L'instauration et la poursuite du traitement par GEN-CLOZAPINE doivent se faire en fonction des directives suivantes :

- On ne doit pas instaurer le traitement si le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles est inférieur à  $2,0 \times 10^9/L$  ( $< 1,0 \times 10^9/L$  chez les patients qui présentent une neutropénie bénigne liée à l'origine ethnique), ou si le patient a déjà souffert d'un trouble myéloprolifératif, ou de neutropénie toxique ou idiosyncrasique (mis à part une agranulocytose provoquée 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 le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles doit être vérifié si, après le début du traitement, le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles chute en deçà des valeurs précisées dans le tableau qui suit ou si des symptômes pseudo-grippaux ou d'autres symptômes évocateurs d'une infection se manifestent.

**Tableau 2 - Directives pour la mesure du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles**

Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (/L)		Mesure à prendre
Patients ne présentant pas une neutropénie bénigne liée à l'origine ethnique	Patients présentant une neutropénie bénigne liée à l'origine ethnique	
$\geq 2,0 \times 10^9$	$\geq 1,0 \times 10^9$	Poursuivre le traitement par GEN-CLOZAPINE
$\geq 1,5 \times 10^9$ et $< 2,0 \times 10^9$	$\geq 0,5 \times 10^9$ et $< 1,0 \times 10^9$	Poursuivre le traitement par GEN-CLOZAPINE, faire des analyses de sang au moins 2 fois par semaine jusqu'à ce que les valeurs se stabilisent ou augmentent
$< 1,5 \times 10^9$	$< 0,5 \times 10^9$	Suspendre immédiatement le traitement par GEN-CLOZAPINE et surveiller le patient de près. Une confirmation des valeurs hématologiques est recommandée. Si les résultats sont confirmés, <b>arrêter</b> immédiatement le traitement par GEN-CLOZAPINE et attribuer au patient le « <b>statut d'interdiction de reprise du traitement</b> » pour cause de neutropénie associée à la clozapine.

- Si le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles chute au-dessous de  $1,5 \times 10^9/L$ , on doit immédiatement suspendre le traitement par GEN-CLOZAPINE et surveiller le patient de près. Le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles doit être surveillé, et le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler l'apparition de symptômes pseudo-grippaux ou d'autres symptômes évocateurs d'une infection. Le patient doit recevoir le statut d'interdiction de reprise du traitement lorsque la chute du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles est confirmée. Il ne faut pas reprendre le traitement par GEN-CLOZAPINE. Il est recommandé d'effectuer un autre hémogramme pour confirmer les valeurs hématologiques. Le traitement par GEN-CLOZAPINE doit être arrêté sur-le-champ si les résultats sont confirmés. Il convient de prêter une attention particulière aux symptômes pseudo-grippaux ou à tout autre symptôme pouvant suggérer une infection. Si le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles subit une nouvelle chute en deçà de  $0,5 \times 10^9/L$ , 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.

- À la suite d'un arrêt du traitement par la clozapine en raison d'une neutropénie, un hémogramme doit être effectué au moins 2 fois par semaine jusqu'à ce que le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles soit  $\geq 2,0 \times 10^9$  ( $\geq 1,0 \times 10^9/L$  chez les patients qui présentent une neutropénie bénigne liée à l'origine ethnique).
- Une neutropénie bénigne liée à l'origine ethnique est un trouble observé dans certains groupes ethniques dont les valeurs moyennes pour le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles sont inférieures aux valeurs de laboratoire habituelles pour le nombre de neutrophiles. Elle est le plus souvent observée chez les personnes d'origine africaine (prévalence d'environ 25 à 50 %), certains groupes ethniques du Moyen-Orient, et d'autres groupes ethniques à la peau plus foncée autres que les Caucasiens. La neutropénie bénigne liée à l'origine ethnique est plus fréquente chez les hommes. Les patients qui présentent une neutropénie bénigne liée à l'origine ethnique affichent un nombre de cellules souches hématopoïétiques et une maturation myéloïde dans les valeurs normales, sont en bonne santé, et ne souffrent pas d'infections répétées ou graves. Ils ne présentent pas un risque accru de neutropénie provoquée par GEN-CLOZAPINE. Une évaluation supplémentaire pourrait être nécessaire pour déterminer si la neutropénie initiale est d'origine ethnique. Envisager une consultation en hématologie avant d'amorcer le traitement par GEN-CLOZAPINE ou durant le traitement, au besoin. L'algorithme pour la prise en charge en fonction du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles est différent chez les patients atteints de neutropénie bénigne liée à l'origine ethnique durant le traitement par GEN-CLOZAPINE en raison de leur nombre absolu de polynucléaires neutrophiles qui est inférieur au départ (voir [Tableau 2](#) ci-dessus).

### Directives concernant le calendrier du suivi

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 [Tableau 3](#)). Dans les cas où le traitement par la clozapine est interrompu pour une raison autre que la neutropénie, il est recommandé de poursuivre la surveillance du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles chez les patients de la population générale jusqu'à ce que le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles soit  $\geq 2,0 \times 10^9/L$  ( $\geq 1,0 \times 10^9/L$  chez les patients qui présentent une neutropénie bénigne liée à l'origine ethnique).

**Tableau 3 - Rétablissement de la fréquence de la surveillance après un arrêt de traitement**

Durée du traitement avant l'interruption	≤ 6 mois		6 à 12 mois		> 12 mois	
Durée de l'interruption	3 jours à 4 semaines	> 4 semaines	3 jours à 4 semaines	> 4 semaines	3 jours à 4 semaines	> 4 semaines
Fréquence de la surveillance après la reprise du traitement	Hebdomadaire x 6 semaines supplémentaires	Hebdomadaire x 6 mois	Hebdomadaire x 6 semaines, puis toutes les 2 semaines x 6 mois	Hebdomadaire x 6 mois, puis toutes les 2 semaines x 6 mois	Hebdomadaire x 6 semaines, puis toutes les 4 semaines	Hebdomadaire x 6 mois, puis toutes les 2 semaines x 6 mois, puis toutes les 4 semaines

L'incidence cumulative de neutropénie liée au traitement par clozapine est de 2,6 %. Cette incidence cumulative regroupe la neutropénie modérée (1,24 %), la neutropénie grave (0,62 %) et l'agranulocytose (0,76 %).

Des cas fatals de neutropénie provoquée par la clozapine ont été rapportés chez des patients traités par clozapine, quoique rarement. 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 de neutropénie et le besoin d'effectuer une surveillance systématique de l'hémogramme.

L'apparition d'une neutropénie ou d'une agranulocytose ne semble pas liée à la durée du traitement. Selon des données canadiennes récentes, environ 51 % des cas de neutropénie sont survenus pendant les 26 premières semaines de traitement, et 41 %, après ≥ 52 semaines de traitement, ce qui démontre l'importance de poursuivre la surveillance. L'expérience au Canada (38 996 patients avaient été exposés à clozapine en avril 2019) révèle que l'âge moyen des patients traités par la clozapine est de 39,3 ans, tandis que l'âge moyen des patients ayant présenté un événement hématologique est de 44 ans, et de 47 ans dans le cas de l'agranulocytose.

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.

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

**Éosinophilie** : En cas d'éosinophilie, il est recommandé d'arrêter le traitement par GEN-CLOZAPINE si le nombre d'éosinophiles augmente au-delà de  $3,0 \times 10^9/L$ , et de le réinstaurer seulement lorsque la numération diminue à moins de  $1,0 \times 10^9/L$ . Une éosinophilie a été signalée dans certains cas de myocardite; il se pourrait donc que les effets cardiovasculaires indésirables associés à l'emploi de la clozapine soient en fait des réactions d'hypersensibilité à ce médicament. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané, [Réactions cutanées graves](#).

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 GEN-CLOZAPINE si le nombre de plaquettes descend sous  $50,0 \times 10^9/L$ .

### Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

**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 rapportées lors des études de pharmacovigilance chez les patients traités avec la clozapine. Surveiller l'apparition de signes et symptômes d'hépatotoxicité tels que fatigue, malaise, anorexie, nausée, jaunisse, bilirubinémie, coagulopathie et l'encéphalopathie hépatique. Effectuer 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 causées par la clozapine.

**Insuffisance hépatique** : Les patients souffrant de troubles hépatiques stables peuvent recevoir GEN-CLOZAPINE, mais doivent être régulièrement soumis à des épreuves de la fonction hépatique. Si, au cours du traitement par GEN-CLOZAPINE, apparaissent des symptômes d'un éventuel dysfonctionnement hépatique, tels des nausées, des vomissements ou de l'anorexie, on doit réaliser immédiatement des épreuves de la fonction hépatique. Si les résultats de ces épreuves révèlent une élévation des valeurs, pertinente du point de vue clinique, ou si des symptômes d'ictère font leur apparition, on doit mettre fin au traitement par GEN-CLOZAPINE. Le traitement ne pourra être commencé (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, [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.

### Système nerveux

**Convulsions** : GEN-CLOZAPINE pourrait réduire le seuil épileptogène. Il faut user de prudence lorsqu'on administre GEN-CLOZAPINE à des patients qui présentent des antécédents de convulsions ou des facteurs prédisposants.

Selon les estimations, l'incidence cumulative des convulsions liées à 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 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 GEN-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, GEN-CLOZAPINE peut provoquer une somnolence, une hypotension orthostatique et une instabilité motrice et sensorielle, ce qui peut entraîner des chutes et par conséquent des fractures ou d'autres

blessures. Pour les patients présentant des maladies ou des troubles de santé, ou prenant des médicaments qui pourraient exacerber ces effets, il convient d'effectuer 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 myoglobinurie (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 du SMN doit comprendre : 1) l'arrêt immédiat des antipsychotiques et d'autres médicaments qui ne sont pas essentiels au traitement en cours; 2) le traitement énergique des symptômes et la surveillance médicale, et 3) le traitement de tout trouble médical concomitant grave pour lequel il existe des traitements spécifiques. 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 patient ayant déjà été atteint du SMN. Il convient également de surveiller le patient 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 GEN-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 GEN-CLOZAPINE ne provoquera pas de dyskinésie tardive.

Étant donné ce qui précède, il faut prescrire GEN-CLOZAPINE de façon à réduire au minimum le risque de dyskinésie tardive. L'utilisation prolongée de GEN-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 GEN-CLOZAPINE, il faudra envisager l'arrêt du médicament. Il est possible, cependant, que certains patients nécessitent un traitement par GEN-CLOZAPINE en dépit de la présence du syndrome.

## Fonction rénale

**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 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, [Considérations posologiques pour les populations particulières](#)).

## Appareil cutané

**Réactions cutanées graves :** Des réactions cutanées graves, y compris un syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique, un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS), et une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) sont des réactions défavorables potentiellement fatales qui ont été associées à une exposition à des antipsychotiques atypiques (voir 8.5 [Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Les réactions cutanées graves couramment observées regroupent une combinaison des symptômes suivants : éruption cutanée généralisée ou dermatite exfoliative, fièvre, lymphadénopathie et éosinophilie possible (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Hématologie](#)). Interrompre le traitement par GEN-CLOZAPINE en cas de réaction cutanée grave.

Des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS) ont été signalés après la commercialisation chez des patients exposés à la clozapine.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

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

**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.

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

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

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

### 7.1.3 Enfants

**Pédiatrie (< 18 ans) :** Aucune étude n'a été menée chez des enfants. L'innocuité et l'efficacité de 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.

#### **7.1.4 Personnes âgées**

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

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

#### **Utilisation chez les patients âgés de plus de 60 ans atteints de démence**

##### **Mortalité globale**

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

D'après des études d'observation, les antipsychotiques traditionnels, tout comme les antipsychotiques atypiques, pourraient augmenter le risque de mortalité. La mesure dans laquelle ces observations concernant l'accroissement de la mortalité peuvent être attribuées aux antipsychotiques plutôt qu'à des caractéristiques des patients n'est pas claire.

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).

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

##### **Pneumonie par aspiration**

Des troubles de la motilité œsophagienne et des cas d'aspiration ont été associés à l'utilisation d'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. GEN-CLOZAPINE et les autres antipsychotiques devraient être utilisés avec précautions chez les patients à risque de pneumonie par aspiration.

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

Lors d'essais contrôlés par placebo portant sur certains antipsychotiques atypiques, la fréquence d'effets indésirables vasculaires cérébraux (AVC et accidents ischémiques

transitoires, mortels dans certains cas) a été plus élevée chez les patients traités que chez les témoins. On ne dispose pas de suffisamment de données sur la clozapine pour établir si elle est associée à un risque accru d'effets indésirables vasculaires cérébraux. GEN-CLOZAPINE n'est pas indiqué chez les patients atteints de psychose secondaire à la démence (voir 3 [ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus graves de GEN-CLOZAPINE (clozapine) sont la neutropénie, les convulsions, les effets cardiovasculaires et la fièvre (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Hématologie](#)). Les effets secondaires les plus fréquents sont la somnolence/sédation, les étourdissements, la sialorrhée, la tachycardie et la constipation.

#### Effets indésirables ayant conduit à l'abandon du traitement

Seize pour cent (16 %) des 1 080 patients ayant reçu de la clozapine lors des essais cliniques préalables à la commercialisation du produit ont mis fin à leur traitement en raison d'un effet indésirable, incluant ceux pouvant être raisonnablement attribués au traitement par la clozapine et ceux qu'il serait plus approprié de considérer comme étant des maladies intercurrentes. Les effets indésirables les plus courants ayant vraisemblablement motivé l'arrêt du traitement étaient les suivants : 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 neutropénie; et la fièvre. Aucun de ces effets indésirables n'est à l'origine de plus de 1,7 % de tous les abandons de traitement imputables aux effets 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.

### 8.2 Effets indésirables observés au cours des études 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 études cliniques. Ces pourcentages n'ont pas été corrigés en fonction de la durée d'exposition.

**Tableau 4 - Fréquence des effets indésirables qui sont apparus en cours de traitement chez les patients ayant pris de la clozapine durant les études cliniques**

<b>Système organique</b> <b>Effet indésirable<sup>a</sup></b>	<b>% des patients</b> <b>(N = 842)</b>
<b>Affections 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>Affections psychiatriques</b>	
Agitation	4
Excitation	4
<b>Affections cardiaques</b>	
Tachycardie	25 <sup>b</sup>
Douleur thoracique/angor	1
Variations d'ECG/anomalies de la fonction cardiaque	1
<b>Affections vasculaires</b>	
Syncope	6
Hypotension artérielle	9
Hypertension artérielle	4
<b>Affections gastro-intestinales</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>Affections hépatobiliaires</b>	
Anomalies des épreuves de la fonction hépatique	1
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Anomalies urinaires	2
Incontinence urinaire	1
Urgence urinaire/pollakiurie	1
Rétention urinaire	1
<b>Affection des organes de reproduction</b>	
Anomalies de l'éjaculation	1

<b>Systeme organique Effet indésirable<sup>a</sup></b>	<b>% des patients (N = 842)</b>
<b>Affections du svstème nerveux autonome</b>	
Sialorrhée	31
Hyperhydrose (sudation)	6
Troubles de la vue	5
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Éruption cutanée	2
<b>Affections musculosquelettiques</b>	
Faiblesse musculaire	1
Douleur (dos, cou, jambes)	1
Spasme musculaire	1
Myalgie	1
<b>Affections respiratoires</b>	
Gêne dans la gorge	1
Dyspnée, essoufflement	1
Congestion nasale	1
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Leucopénie/baisse du nombre de leucocytes/neutropénie	3
Agranulocytose	1 <sup>b</sup>
Éosinophilie	1
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Gain de poids	4
<b>Divers</b>	
Fièvre	5
Fatigue	2
Engourdissement/névràlgie 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 1 700 sujets exposés au cours de l'évaluation clinique préalable à la commercialisation de la clozapine.

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

Les effets indésirables signalés pendant l'étude InterSePT étaient conformes au profil d'innocuité de la clozapine et de l'olanzapine. Les 10 effets indésirables signalés le plus souvent dans le groupe GEN-CLOZAPINE ont été les suivants : sialorrhée, somnolence, gain pondéral, anxiété, dépression, étourdissements (à l'exclusion du vertige), trouble psychotique, idées suicidaires, constipation et insomnie.

#### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants**

Aucune étude n'a été menée chez des enfants.

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

#### **Autres effets indésirables observés lors des études 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 études cliniques. Divers effets indésirables ont été signalés comme faisant partie de l'expérience acquise durant ces études 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 toutes les autres manifestations indésirables qui ont été signalées comme étant temporairement associées à l'emploi du médicament et qui ont été signalées par moins de 1 % des patients (énumérées selon leur ordre alphabétique en anglais pour chaque classification par discipline médicale).

**Affections du système nerveux autonome** : gorge sèche, bouffées de chaleur, mydriase, engourdissement, polydypsie

**Affections hématologiques et du système lymphatique** : anémie et leucocytose

**Affections cardiaques** : troubles du rythme cardiaque, bradycardie, cyanose, œdème, modifications ischémiques, infarctus du myocarde, saignement de nez, palpitations, phlébite/thrombophlébite, contractions ventriculaires prématurées, mort subite

**Affections oculaires** : yeux injectés de sang, trouble des paupières, nystagmus

**Affections gastro-intestinales** : distension abdominale, selles anormales, goût amer, éructation, ulcère gastrique, gastroentérite, hématurie, dyspepsie fonctionnelle, rectorragie

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

**Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : douleur articulaire, secousse musculaire

**Affections du système nerveux** : amentie, amnésie/perte de mémoire, idées délirantes/hallucinations, irritabilité, mouvement théâtral, mouvement involontaire, augmentation ou diminution de la libido, perte d'élocution, paranoïa, parkinsonisme, incoordination, tics, syndrome des jambes sans repos, tremblements

**Affections psychiatriques** : dysarthrie, dysphémie (bégaiement)

**Affection des organes de reproduction** : douleur mammaire/gêne mammaire, dysménorrhée, impuissance, démangeaisons vaginales/infection vaginale

**Affections respiratoires** : bronchite, toux, hyperventilation, laryngite, pneumonie/symptômes évoquant une pneumonie, rhinorrhée, éternuement, sibilances

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : bleu, dermatite, eczéma, érythème, pâleur, pétéchies, prurit, urticaire

#### **8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

Sans objet.

#### **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

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

compris des cas mortels, ont été associés à l'emploi de la clozapine.

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

Des cas de somnambulisme et de troubles de l'alimentation liés au sommeil ont été associés à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques, y compris 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 (énumérées selon leur ordre alphabétique en anglais pour chaque classification par discipline médicale) :

***Affections hématologiques et du système lymphatique*** : thrombose veineuse profonde, élévation des taux d'hémoglobine, augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire, embolie pulmonaire, thrombocytémie, thrombocytopénie, septicémie, thrombocytose

***Affections 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 (pouvant être fatale) au cours du premier mois de traitement surtout, mais sans s'y limiter (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Appareil cardiovasculaire](#)); fibrillation auriculaire ou ventriculaire, cardiomyopathie, insuffisance cardiaque, insuffisance mitrale, insuffisance mitrale associée à une cardiomyopathie liée à la clozapine, infarctus du myocarde potentiellement fatal, œdème périorbitaire, péricardite, épanchement péricardique. On a signalé de très rares cas d'arrêt cardiaque, d'allongement de l'intervalle QT pouvant être associé à des torsades de pointes, et de tachycardie ventriculaire.

***Affections endocriniennes*** : pseudophéochromocytome

***Affections oculaires*** : glaucome à angle fermé

***Affections gastro-intestinales*** : colite (parfois mortelle), dysphagie, dyspepsie, fécalome, ischémie/infarctus intestinal(e) (parfois mortel[le]), occlusion intestinale/iléus paralytique, nécrose intestinale (parfois mortelle), ulcération (parfois mortelle), perforation (parfois mortelle), hypertrophie parotidienne, et mégacôlon (parfois mortel)

***Troubles généraux*** : polysérosite

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

***Affections du système immunitaire*** : œdème de Quincke, vascularite leukocytoclasique (parfois mortelle)

***Infections et infestations*** : sepsis

***Investigations*** : élévation du taux de CPK

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

**Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : *syndrome myasthénique, rhabdomyolyse, lupus érythémateux disséminé*

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

**Affections du rein et des voies urinaires** : *néphrite interstitielle aiguë, énurésie nocturne, insuffisance rénale*

**Affection des organes de reproduction** : *priapisme, éjaculation rétrograde*

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

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

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

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

### 9.3 Interactions médicament-comportement

GEN-CLOZAPINE peut augmenter les effets centraux de l'alcool.

En cas d'abandon soudain du tabac, les concentrations plasmatiques de clozapine peuvent augmenter et ainsi entraîner une augmentation des effets indésirables.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

GEN-CLOZAPINE peut augmenter les effets centraux 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 circulatoire accompagné d'arrêt respiratoire, d'arrêt cardiaque ou des deux à la fois.

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

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

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

**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, tels que les antimycosiques azolés et les inhibiteurs de la protéase, sont également susceptibles d'accroître les concentrations plasmatiques de clozapine. Cela dit, aucune interaction n'a été signalée jusqu'à maintenant.
- Une élévation substantielle des concentrations plasmatiques de clozapine a été signalée chez des patients recevant le médicament en association avec de la fluvoxamine (1A2), de la ciprofloxacine (1A2) et des contraceptifs oraux (1A2, 3A4, 2C19). Des élévations moins marquées ont également été observées chez des patients prenant de la clozapine en concomitance avec d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine tels que la paroxétine, la sertraline, la fluoxétine et le citalopram (sans doute un faible inhibiteur de l'isoenzyme 1A2 du cytochrome P450 et sans doute l'ISRS le moins susceptible de provoquer une interaction cliniquement significative avec la clozapine).
- Les concentrations plasmatiques de clozapine augmentent par suite de l'ingestion de caféine et diminuent de près de 50 % après 5 jours sans caféine.

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

## **L'administration concomitante de médicaments reconnus pour stimuler l'activité des enzymes du cytochrome P450 peut entraîner une diminution des 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 p. ex., 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.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

### **9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

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

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 (3H-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 (5<sub>2</sub>), alpha-adrénergiques et histaminergiques (H<sub>1</sub>). Elle inhibe légèrement les récepteurs dopaminergiques D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> et D<sub>5</sub>, mais exerce un effet puissant sur les récepteurs D<sub>4</sub>.

La plupart des neuroleptiques augmentent le renouvellement de la dopamine (DA) dans le système nigrostrié de façon égale ou plus marquée par rapport à ce qui est observé 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.

## 10.2 Pharmacodynamie

Des études contrôlées 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.

## 10.3 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<sub>max</sub>) augmentent de façon linéaire et proportionnellement à la dose. Environ 95 % de la clozapine se lie aux protéines plasmatiques.

**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. De récentes études portent à croire qu'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.

**Élimination** : 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 études *in vivo* menées 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.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

## 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de particularités de manipulation pour GEN-CLOZAPINE.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

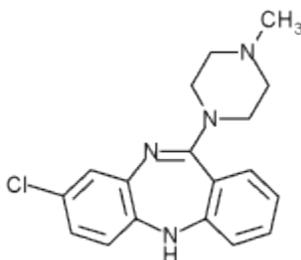
Dénomination commune : clozapine

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

Formule moléculaire : C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>

Masse moléculaire : 326,83 g/mol

Formule développée :



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

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### Données issues d'une étude clinique portant sur le comportement suicidaire (étude InterSePT)

L'étude InterSePT (*International Suicide Prevention Study*) ABA 451 était un essai prospectif, ouvert, international, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, visant à comparer GEN-CLOZAPINE à ZYPREXA\* (olanzapine) durant 2 ans chez environ 490 patients par groupe de traitement.

#### 14.1 Plan et caractéristiques démographiques 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

\* Toutes les marques de commerce et marques déposées sont la propriété de leurs propriétaires respectifs.

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 suicidabilité – à l'insu du psychiatre]).

## **14.2 Résultats de l'étude**

Une analyse réalisée à l'aide du modèle de régression de Cox à risques proportionnels a démontré que, dans le contexte de l'étude 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 clozapine que chez ceux qui ont reçu olanzapine ( $p = 0,02$ ; risque relatif de 0,74 [IC de 95 % : 0,57, 0,96]).

Les facteurs compromettant l'homologation de 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 2 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 2 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 ont reçu significativement moins de médicaments psychotropes que ceux du groupe olanzapine.
5. Il s'agit de la seule étude clinique prospective avec répartition aléatoire menée à cet égard.

### **Conclusion**

En vertu de son indication actuellement homologuée au Canada, clozapine est déjà offert 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 clozapine chez des patients n'ayant jamais reçu d'antipsychotiques ou souffrant de troubles schizoaffectifs.

### 14.3 Études comparatives de biodisponibilité

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

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

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

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

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

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

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

<p align="center"><b>Clozapine</b>  <b>(Un demi-comprimé x 25 mg)</b>  <b>À partir de données mesurées</b></p> <p align="center"><b>Moyenne géométrique</b>  <b>Moyenne arithmétique (%CV)</b></p>				
<b>Paramètre</b>	<b>À l'étude*</b>	<b>Référence†</b>	<b>Rapport des moyennes géométriques (%)</b>	<b>Intervalle de confiance à 95 %</b>
ASC <sub>0-t</sub> (ng•h/mL)	233,8 262,8 (42,1)	232,0 261,0 (39,2)	101	97-105
ASC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	241,2 271,7 (44,3)	238,9 274,0 (42,9)	101	97-105
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	20,92 23,08 (41,6)	20,10 22,39 (41,4)	104	95-115
T <sub>MAX</sub> § (h)	2,36 (53,9)	2,74 (53,2)		
T <sub>½</sub> § (h)	13,94 (26,6)	14,30 (27,8)		

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

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

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

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicité générale

#### **Toxicité aiguë**

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

**Tableau 5 - Toxicité aiguë de la clozapine**

Espèce	Sexe	Voie	DL50 (mg/kg)
Souris	M,F	IV	61
	M,F	IP	90
	M	Orale	210
	F	Orale	190
Rat	M,F	IV	58
	M	IM	228
	F	IM	198
	M	Orale	325
	F	Orale	225
Cochon d'Inde	M	Orale	510
	F	Orale	681
Chien	M,F	Orale	145

### Toxicité à long terme

**Tableau 6 - Toxicité à long terme de la clozapine**

Espèce	Durée	Voie	Dose (mg/kg/j)	Résultats
Rat	26 sem.	Gavage oral	10, 20, 40	10 mg/kg/jour : légère augmentation du poids du foie chez les mâles. 20, 40 mg/kg/jour : sédation au cours des premières semaines; agressivité au cours des dernières semaines; croissance pondérale quelque peu altérée; légère augmentation du poids absolu et relatif du foie; cardia légèrement dilaté chez les mâles.
Rat	100 sem.	Ration alimentaire	0, 15, 31, 74	Divers organes ont présenté une accumulation de lipopigments en fonction du temps et de la dose administrée. 15 mg/kg/jour : accumulation de lipopigments dans la thyroïde, le cœur et le cerveau lors de l'examen final (après 100 semaines), non associée à des anomalies notables. 31 mg/kg/jour : urine teintée de rouge (probablement en raison d'un métabolite). 31, 74 mg/kg/jour : accumulation de lipopigments dans la thyroïde, le cerveau, les reins, le foie, le cœur, la rate et les muscles striés des animaux

Espèce	Durée	Voie	Dose (mg/kg/j)	Résultats
				morts ou sacrifiés après un an. 15, 31, 74 mg/kg/jour : modifications en fonction de la dose observées à l'examen microscopique du foie, notamment une vacuolisation centro-lobulaire, une tuméfaction des hépatocytes et une hausse du poids du foie; légère hausse des taux sériques d'azote uréique et de GPT à la 26 <sup>e</sup> et la 100 <sup>e</sup> semaine; modifications dégénératives des testicules et des muscles striés. Ces altérations étaient plus marquées chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée. 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.
Rat	24 mois (108 sem.)	Ration alimentaire	0, 3, 10, 35	Mortalité 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
Souris	78 sem.	Ration alimentaire	40 (75 après la sem. 32, dans la moitié du groupe)	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. Aucun signe d'hépatotoxicité à l'examen histologique du foie.
Chien beagle	13 sem.	Capsules orales	0, 5, 10, 20	Toutes les doses : sédation, relâchement musculaire, myosis, larmolement, salivation, tremblements musculaires, prolapsus des membranes nictitantes, irritabilité et vomissements, liés à la dose, et ayant tous disparu au cours des 12 heures suivant l'administration du médicament, sauf la salivation qui a duré jusqu'à 24 heures. Aucune modification toxicologique, à l'exception d'une élévation du poids du foie chez quelques chiens traités en comparaison des témoins (non liée à la dose ingérée). L'une des chiennes (10 mg/kg/jour) est morte après 25 jours de traitement, en raison d'une pneumonie aiguë non reliée au traitement. Aucun autre animal n'est mort, quelle qu'ait été la dose administrée.
Chien beagle	13 sem.	Capsules orales	Sem. 9 : passage de 20 à 90 Sem. 9 à 13 : 90 + 8 sem. de	20 à 30 mg/kg/jour : parésie légère, prolapsus des membranes nictitantes, salivation, tremblements et épiphora distincte, s'intensifiant progressivement parallèlement à l'augmentation de la dose. Doses plus élevées : myosis, posture inhabituelle, tachypnée et attitude agressive; convulsions et ataxie (chez deux chiens). Tous ces signes ont disparu en 2 semaines après la fin du

Espèce	Durée	Voie	Dose (mg/kg/j)	Résultats
			repos thérapeutique pour la moitié des chiens	traitement. ECG : baisse de la fréquence cardiaque, prolongation de l'intervalle QT et onde T bifide dans certaines dérivations, ayant disparu en 4 semaines après la fin du traitement. Aucune autre modification attribuable au médicament observée lors des examens cliniques et de l'autopsie, sauf peut-être une augmentation du poids des reins. Les examens microscopiques ont fourni des résultats négligeables. La dose de 90 mg/kg/jour correspond à environ 60 % de la DL <sub>50</sub> .
Chien	1 an	Capsu-	0, 5, 10, 20 x 4 sem., puis 0, 7,5, 15, 30	Salivation, apathie, tremblements légers et diarrhée, proportionnels à la dose. Des lésions bénignes et coïncidentes ont été observées chez certains chiens, mais n'étaient pas reliées au médicament.
Singes rhésus	104 sem.	Capsu-les orales	3, 20 (jusqu'à 30 au cours des premières sem.)	3 mg/kg/jour : signes cliniques légers et transitoires (sédation et ptosis le 1er jour et légères modifications hématologiques au cours des premières semaines (baisse légère du nombre d'érythrocytes et de leucocytes, sans anémie ni leucopénie). ECG : légère prolongation de l'intervalle QT, apparaissant chez certains singes à intervalles sporadiques, surtout pendant la première année. Dose considérée comme ne produisant « pas d'effet toxique » chez le singe. 20 mg/kg/jour : sédation, ptosis et salivation; altération de la croissance pondérale, légère baisse du nombre d'hématies et de leucocytes (aucun cas d'anémie ni de leucopénie). ECG : modifications semblables à celles 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 cœur 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. Légère augmentation du poids de la rate; aucune toxicité spécifique observée dans les organes.

### **Carcinogénicité**

Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé dans les études de toxicité de 100 semaines et 24 mois chez le rat ni dans les études de carcinogénicité de 78 semaines chez la souris qui sont décrites précédemment, ou dans une deuxième étude de 18 mois chez la souris portant sur des doses de clozapine de 6, 21 et 61 mg/kg/jour.

## **Génotoxicité**

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.

## **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

**Tératologie** : Des rates et des lapines gravides ont reçu de la clozapine par voie orale durant l'organogenèse à raison de 0, 20 et 40 mg/kg/jour.

La clozapine n'a pas eu d'effet manifeste sur les paramètres concernant la mère, les fœtus 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 fœtus ou la portée, à l'exception d'une légère réduction du poids moyen des fœtus (dans les limites normales).

**Fertilité** : Des rats et des rates ont été traités par la clozapine administrée par gavage à raison de 0, 20 et 40 mg/kg/jour pendant 70 et 14 jours, respectivement, au cours de la période précédant l'accouplement. 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 fœtal 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 post-natal des ratons ont été normaux au cours de l'étude.

**Étude périnatale** : 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 ratons 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** : 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 F2.

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 F2.

### **Autres études**

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

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Comprimés <sup>Pr</sup>CLOZARIL, 25 mg, 50 mg, 100 mg et 200 mg, contrôle de présentation 259257, monographie de produit, HLS Therapeutics Inc. 29 avril 2022.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Pr GEN-CLOZAPINE comprimés de clozapine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **GEN-CLOZAPINE** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **GEN-CLOZAPINE** sont disponibles.

#### Mises en garde et précautions importantes

- **Neutropénie grave (agranulocytose)** (baisse du nombre de globules blancs) : GEN-CLOZAPINE peut entraîner une baisse potentiellement fatale du nombre de globules blancs, laquelle peut provoquer une infection grave ou le décès. C'est pourquoi vous devrez vous soumettre régulièrement à des analyses de sang durant le traitement par GEN-CLOZAPINE. Le médecin vous inscrira à un système de surveillance afin de s'assurer que vos analyses de sang sont effectuées régulièrement (voir **Pourquoi utilise-t-on GEN-CLOZAPINE et Autres mises en garde** pour obtenir plus d'information).
- **Troubles cardiaques** : Une myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et une cardiomyopathie (maladie touchant le muscle cardiaque) ont été observées chez des personnes traitées par GEN-CLOZAPINE. Ces réactions peuvent être fatales. Si vous croyez éprouver un trouble cardiaque, consultez **immédiatement** un médecin (voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-après pour voir la liste des symptômes).
- Le risque de décès est plus élevé lorsque des médicaments comme GEN-CLOZAPINE sont utilisés chez des personnes âgées atteintes de démence. **GEN-CLOZAPINE n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence.**

#### Pourquoi utilise-t-on GEN-CLOZAPINE?

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

#### Renseignements importants

GEN-CLOZAPINE n'est offert que par l'intermédiaire d'un système de distribution.

#### Pourquoi est-ce que mon médecin a besoin de mon consentement?

La clozapine est offerte par de nombreux fournisseurs, et 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. Votre médecin a besoin de votre consentement afin que le fournisseur puisse :

- accéder aux résultats des analyses effectuées par le passé par d'autres fournisseurs pour le nombre de globules blancs;

- vérifier si vous avez présenté une baisse du nombre de globules blancs par le passé pendant le traitement par la clozapine.

**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?**

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. L'utilisation de cette information évite aussi le besoin d'utiliser votre nom au complet et protège ainsi votre vie privée.

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

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

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

Il est possible de trouver de l'information à ce sujet sur le site Web d'Industrie Canada, à l'adresse suivante : <https://www.priv.gc.ca/fr/sujets-lies-a-la-protection-de-la-vie-privee/lois-sur-la-protection-des-renseignements-personnels-au-canada/la-loi-sur-la-protection-des-renseignements-personnels-et-les-documents-electroniques-lrpde/>

**Comment GEN-CLOZAPINE agit-il?**

GEN-CLOZAPINE appartient à la classe thérapeutique des antipsychotiques. Les antipsychotiques agissent sur la dopamine et la sérotonine (des substances chimiques présentes dans le cerveau) qui assurent la communication entre les cellules nerveuses. On ne sait pas exactement comment agit ce médicament. Il semble toutefois que GEN-CLOZAPINE améliore l'équilibre de la dopamine et de la sérotonine dans l'organisme.

**Quels sont les ingrédients de GEN-CLOZAPINE?**

Ingrédient médicinal : clozapine

Ingrédients non médicinaux : dioxyde de silicone colloïdal, amidon de maïs, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone et talc.

**GEN-CLOZAPINE se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés à 25 mg, 50 mg, 100 mg et 200 mg

**N'utilisez pas GEN-CLOZAPINE dans les cas suivants :**

- Si vous êtes allergique à la clozapine ou à un des ingrédients entrant dans la composition de GEN-CLOZAPINE (voir **Quels sont les ingrédients de GEN-CLOZAPINE?**).
- 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 (chimiothérapie).
- Si vous souffrez ou avez déjà souffert d'une maladie de la moelle osseuse ou si vous prenez des médicaments pour supprimer la fonction médullaire.
- Si vous souffrez ou avez déjà souffert d'une maladie qui nuit à la formation des cellules sanguines.
- Si vous souffrez d'une maladie touchant votre foie.
- Si vous souffrez d'une maladie touchant vos reins ou d'insuffisance rénale.
- Si vous présentez un trouble cardiaque comme une myocardite, une cardiomyopathie ou une insuffisance cardiaque.

- Si vous présentez une dépression grave du système nerveux.
- Si vous souffrez de convulsions non maîtrisées.
- Si vous souffrez ou avez déjà souffert d'un iléus paralytique, de constipation grave, d'une obstruction intestinale ou de tout autre trouble touchant le gros intestin.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre GEN-CLOZAPINE, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :**

- vous faites de la fièvre ou avez une infection;
- vous souffrez d'une hypertrophie de la prostate;
- vous présentez des antécédents de convulsions (p. ex., épilepsie);
- vous êtes atteint de glaucome (trouble oculaire);
- vous souffrez de diabète ou avez des antécédents familiaux de diabète;
- vous présentez des facteurs de risque de formation de caillots sanguins, tels que :
  - antécédents familiaux de thrombose (caillots)
  - âge supérieur à 65 ans
  - tabagisme
  - obésité
  - chirurgie majeure récente (p. ex., reconstruction d'une hanche ou d'un genou)
  - immobilité causée par un déplacement en avion ou autre
  - prise de contraceptifs oraux (« la pilule »)
- vous avez des antécédents de maladie du côlon ou des antécédents de chirurgie abdominale inférieure;
- vous présentez un trouble hépatique préexistant stable;
- vous souffrez de maladie cardiaque ou si vous avez des antécédents familiaux d'anomalie de l'activité électrique du cœur (allongement de l'intervalle QT);
- votre tension artérielle est basse (hypotension);
- votre fréquence cardiaque est élevée (tachycardie);
- vous avez déjà subi un accident vasculaire cérébral;
- vous souffrez ou avez déjà souffert d'une maladie pulmonaire;
- vous êtes atteint de la maladie d'Alzheimer;
- vous êtes atteint d'une affection appelée démence;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou avez l'intention de le faire; vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par GEN-CLOZAPINE;
- vous avez des antécédents ou êtes à risque d'apnée du sommeil (un trouble du sommeil dans lequel la respiration est interrompue pendant le sommeil);
- vous êtes à risque de pneumonie par aspiration.

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

#### **Autres mises en garde :**

**Effets sur les nouveau-nés :** Il arrive que les enfants nés de mères ayant pris GEN-CLOZAPINE durant la grossesse présentent certains symptômes; ceux-ci disparaissent parfois d'eux-mêmes, mais dans certains cas, ils peuvent être graves et nécessiter l'hospitalisation du nouveau-né. Vous devez consulter immédiatement un médecin si votre nouveau-né :

- a de la difficulté à respirer;

- dort exagérément;
- a les muscles tendus ou mous (comme une poupée de chiffon);
- est agité par des tremblements;
- a de difficulté à s'alimenter.

**Chutes** : GEN-CLOZAPINE peut causer de la somnolence et des étourdissements et nuire à votre équilibre, ce qui peut augmenter votre risque de chutes, lesquelles pourraient occasionner des fractures ou d'autres blessures, particulièrement si :

- vous prenez des sédatifs;
- vous consommez de l'alcool;
- vous êtes une personne âgée;
- vous souffrez d'un trouble qui entraîne de la faiblesse ou une fragilité.

**Suivi et analyses** : Votre médecin effectuera des examens avant et pendant le traitement par GEN-CLOZAPINE. Ces examens comprendront :

- Analyses de sang :
  - nombre de globules blancs
  - glycémie (taux de sucre dans le sang)
  - lipidémie (taux des différents gras dans votre organisme)
  - épreuves de la fonction hépatique
- Mesure de votre poids, puisque GEN-CLOZAPINE peut causer un gain pondéral

#### **Pourquoi votre médecin doit-il faire des analyses de sang?**

Dans de rares cas, GEN-CLOZAPINE peut causer une diminution du nombre de globules blancs pouvant mettre la vie du patient en danger. Il est donc important de procéder régulièrement à des analyses de sang afin de s'assurer que votre organisme produise suffisamment de globules blancs.

Des analyses de sang doivent être réalisées :

- Chaque semaine au cours des 26 premières semaines de traitement par la clozapine, car c'est pendant cette période que le risque de baisse du nombre de globules blancs est le plus élevé.
- Après cette période initiale, vous et votre médecin évaluerez la possibilité de faire des analyses de sang toutes les 2 semaines pendant les 26 semaines qui suivent.
- Après 52 semaines de traitement continu et dans la mesure où votre état clinique le permet, les analyses de sang pourront être effectuées toutes les 4 semaines.

Vous devrez vous soumettre régulièrement à des prises de sang tant que vous prendrez GEN-CLOZAPINE.

Vous devez consulter votre médecin dès les premiers signes de rhume ou de symptômes évoquant la grippe, de fièvre, de mal de gorge, de faiblesse ou d'infection. Le médecin pourrait alors procéder à une numération des globules et prendre, au besoin, les mesures qui s'imposent.

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

**GEN-CLOZAPINE peut causer des effets secondaires graves, notamment :**

- syndrome malin des neuroleptiques (un trouble qui touche le système nerveux);
- dyskinésie tardive (un trouble qui entraîne des mouvements involontaires et qui peut être irréversible);
- réactions cutanées graves et potentiellement fatales, telles que le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS) et une pustulose exanthématique aiguë généralisée.

Voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-après pour obtenir plus d'information au sujet des effets secondaires.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec GEN-CLOZAPINE :**

- carbamazépine
- phénytoïne
- oméprazole
- rifampicine
- érythromycine
- cimétidine
- acide valproïque
- médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques tels que le fluconazole, le miconazole et le clotrimazole
- médicaments utilisés pour traiter la dépression tels que la fluvoxamine, la paroxétine, la sertraline, la fluoxétine et le citalopram
- ciprofloxacine
- caféine
- tabac
- narcotiques
- benzodiazépines
- norépinéphrine
- épinéphrine
- inhibiteurs de la MAO (monoamine-oxydase)
- médicaments utilisés pour supprimer la fonction médullaire
- contraceptifs oraux
- médicaments utilisés pour traiter une tension artérielle élevée
- médicaments utilisés pour traiter les allergies
- médicaments utilisés pour traiter les troubles psychotiques
- médicaments causant la constipation
- anticholinergiques
- alcool

**Comment GEN-CLOZAPINE s'administre-t-il?**

- Prenez ce médicament exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit.
- Si vous croyez que la dose est trop faible ou trop forte, parlez-en à votre médecin.
- Essayez de prendre GEN-CLOZAPINE à la même heure chaque jour; il sera ainsi plus facile de vous souvenir de prendre votre médicament.

- Les comprimés peuvent être avalés entiers ou écrasés.

### **Dose habituelle**

La dose initiale habituelle est de 12,5 mg (soit la moitié d'un comprimé à 25 mg), pris 1 ou 2 fois lors de la première journée. Votre médecin augmentera ensuite graduellement la dose en fonction de la gravité de votre état et de votre tolérance au médicament. Votre médecin déterminera quelle dose vous convient le mieux. Prenez GEN-CLOZAPINE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit.

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

### **Surdose**

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de GEN-CLOZAPINE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### **Dose omise**

Si vous oubliez de prendre une dose de GEN-CLOZAPINE et que vous constatez votre oubli moins de 2 heures plus tard, vous devez la prendre immédiatement. Passé ce délai, vous devez sauter cette dose et reprendre votre horaire habituel. Ne prenez pas de double dose. Si vous avez omis de prendre GEN-CLOZAPINE pendant plus de 2 jours, vous devez communiquer avec votre médecin qui vous donnera des directives sur la façon de reprendre le traitement.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à GEN-CLOZAPINE?**

Lorsque vous prenez ou recevez GEN-CLOZAPINE, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Maux de tête
- Fièvre
- Confusion
- Fatigue ou somnolence
- Étourdissements
- Vision trouble
- Sensation de tête légère ou évanouissement
- Chutes et fractures
- Congestion nasale
- Hypersalivation
- Sécheresse de la bouche
- Difficulté à avaler
- Transpiration
- Brûlures d'estomac
- Maux d'estomac
- Nausées
- Vomissements
- Constipation
- Diarrhée

- Gain de poids
- Mictions moins fréquentes
- Perte involontaire d'urine la nuit
- Anomalies de l'éjaculation (orgasme sans éjaculation)
- Bégaiement ou trouble de l'élocution
- Pensées et comportements obsessionnels
- Difficulté à lire
- Flexion incontrôlée d'un côté du corps
- Agitation et incapacité à rester calme
- Faiblesse, raideur ou douleur musculaire
- Douleur articulaire
- Enflure au niveau des joues
- Éruption cutanée sur le corps ou le visage
- Démangeaisons
- Plaques cutanées colorées

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme ou effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé.</b>		<b>Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux</b>
	<b>Dans les cas sévères seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>TRÈS FRÉQUENT</b>			
Apparition ou aggravation d'une constipation		✓	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Éosinophilie</b> (augmentation du nombre de certains globules blancs) : douleur abdominale, éruption cutanée, perte de poids, respiration sifflante		✓	
<b>Hypotension</b> (faible tension artérielle) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (peut se produire lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout)		✓	
<b>Syndrome malin des neuroleptiques</b> : raideur ou rigidité musculaire prononcée accompagnée d'une forte fièvre, de battements du cœur rapides ou irréguliers, de transpiration, de confusion ou d'une diminution de la conscience			✓
<b>Convulsions</b> : tremblements incontrôlables accompagnés ou non d'une perte de conscience			✓
Faiblesse soudaine ou engourdissement du visage, des bras ou des jambes et problèmes d'élocution ou de la vue			✓
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Infarctus du myocarde</b> (crise cardiaque) : sensation de pression ou d'oppression entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation de faiblesse et, parfois, battements du cœur irréguliers			✓
<b>Signes d'infection</b> : fièvre, frissons prononcés, mal de gorge ou ulcères buccaux (signes d'une diminution du nombre de globules blancs), nausées, vomissements, diarrhée, sensation générale de malaise		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Dyskinésie tardive</b> : spasmes musculaires ou mouvements involontaires/anormaux du visage, de la langue ou de toute autre partie du corps		✓	
<b>RARE</b>			
<b>Anémie</b> (faible taux de globules rouges) : fatigue, pâleur, maux de tête, essoufflement, étourdissements, faiblesse, difficulté à dormir		✓	
<b>Diabète</b> (taux élevé de sucre dans le sang) : soif ou faim excessive, sécheresse de la bouche et émission d'un grand volume d'urine, perte de poids inexplicée, mauvaise cicatrisation, infections		✓	
<b>Dysphagie</b> : difficulté à avaler pouvant faire en sorte que la nourriture ou les liquides se retrouvent dans les poumons, problèmes au niveau de l'œsophage		✓	
<b>Troubles cardiaques – Myocardite et/ou péricardite, cardiomyopathie</b> (inflammation du muscle cardiaque et/ou de la membrane qui enveloppe le cœur; maladie du muscle cardiaque) : battements cardiaques anormaux, douleur thoracique rappelant une crise cardiaque, fatigue, fièvre et autres signes d'infection, notamment maux de tête, douleurs musculaires, mal de gorge, diarrhée, éruption cutanée, douleur ou enflure articulaire, enflure des jambes, essoufflement		✓	
<b>Trouble du foie</b> : coloration jaune de la peau et des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit	✓		
<b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas) : douleur abdominale haute, fièvre, battements cardiaques rapides, nausées, vomissements, sensibilité à l'abdomen		✓	
<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>Thromboembolie veineuse</b> (caillot de sang dans une veine ou une artère) : douleur, sensibilité ou enflure au niveau d'une jambe ou d'un bras, rougeur ou chaleur cutanée, froideur, picotements ou engourdissement, pâleur, douleur ou spasmes musculaires, faiblesse		✓	
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Réaction allergique</b> : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, dérangements d'estomac et vomissement, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Pouls rapide et irrégulier persistant au repos, accompagné possiblement d'un essoufflement et d'une enflure des pieds ou des jambes		✓	
Sensation de malaise, vomissements accompagnés de constipation sévère/prolongée		✓	
<b>Hyperglycémie</b> (taux élevé de sucre dans le sang) : confusion, nausées, vomissements, soif ou faim excessive, émission d'un grand volume d'urine, douleur abdominale, maux de tête, vision trouble, fatigue		✓	
<b>Augmentation du taux sanguin d'enzymes</b>		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>hépatiques</b> : urine foncée, fatigue, perte d'appétit, jaunissement de la peau ou des yeux			
<b>Néphrite</b> (inflammation rénale) : douleur pelvienne, douleur ou brûlure à la miction, mictions fréquentes, urine trouble, présence de sang ou de pus dans l'urine, enflure (particulièrement au niveau du visage ou des jambes)			✓
<b>Priapisme</b> : érection persistante (plus de 4 heures) et généralement douloureuse			✓
<b>Réactions cutanées graves</b> : fièvre, éruption cutanée grave, enflure des ganglions lymphatiques, symptômes pseudo-grippaux, ampoules et desquamation dans ou autour de la bouche, du nez, des yeux ou des organes génitaux et se propageant à d'autres régions du corps, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne thoracique, sensation de soif, mictions moins fréquentes, émission d'un volume d'urine moins grand			✓
<b>Thrombocytopénie</b> (diminution du nombre de plaquettes dans le sang) : ecchymoses (« bleus ») ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse		✓	
<b>Thrombocytose</b> (augmentation du nombre de plaquettes dans le sang) : maux de tête, étourdissements ou sensation de tête légère, douleur thoracique, faiblesse, évanouissement, modification temporaire de la vue, engourdissement ou picotements au niveau des mains et des pieds	✓		

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### Conservation

- Conservez les comprimés à la température ambiante (entre 15°C et 30°C). Protéger contre la chaleur.
- Conservez votre médicament 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.

### Pour en savoir plus sur GEN-CLOZAPINE:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca), ou en téléphonant le 1-844-596-9526.



Dernière révision : 18 juillet 2022

Mylan Pharmaceuticals ULC  
Etobicoke, ON M8Z 2S6  
1-844 596-9526  
[www.mylan.ca](http://www.mylan.ca)