

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

La clozapine peut causer une agranulocytose. Son utilisation doit se limiter aux patients:

- souffrant de schizophrénie qui ne répondent pas ou ne tolèrent pas les antipsychotiques, ou atteints de psychose en cas de maladie de Parkinson lorsque d'autres stratégies thérapeutiques ont échoué (voir rubrique 4.1).
- qui présentent initialement des valeurs leucocytaires normales (nombre de leucocytes $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$) et un ANC (nombre absolu de neutrophiles) $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$)), et
- chez qui des numérations des globules blancs (GB) et du taux absolu de polynucléaires neutrophiles (TAPN) peuvent être réalisées régulièrement comme suit: une fois par semaine pendant les 18 premières semaines de traitement et au moins toutes les 4 semaines pendant le reste du traitement. La surveillance doit se poursuivre tout au long du traitement et pendant 4 semaines après l'arrêt complet de la clozapine (voir rubrique 4.4).

Les médecins prescripteurs doivent respecter scrupuleusement les mesures de sécurité requises. Lors de chaque consultation, il convient de rappeler aux patients traités par clozapine qu'ils doivent contacter immédiatement leur médecin traitant si une infection, quelle qu'elle soit, commence à se développer. Une attention particulière doit être accordée aux symptômes pseudo-grippaux, tels que fièvre ou mal de gorge, ainsi qu'aux autres signes d'infection, qui peuvent être révélateurs d'une neutropénie (voir rubrique 4.4).

Clozapine doit être administré sous contrôle médical étroit, en accord avec les recommandations officielles (voir rubrique 4.4).

Myocardite

La clozapine est associée à un risque accru de myocardite se révélant fatale dans de rares cas. Le risque accru de myocardite est à son maximum au cours des 2 premiers mois de traitement. Des cas fatals de cardiomyopathie ont également été rapportés en de rares occasions (voir rubrique 4.4).

Il convient d'envisager la présence de myocardite ou de cardiomyopathie chez les patients qui présentent une tachycardie persistante au repos, particulièrement durant les 2 premiers mois de traitement, et/ou des palpitations, arythmies, douleurs thoraciques et autres signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque (par ex. fatigue inexplicée, dyspnée, tachypnée) ou encore des symptômes simulant un infarctus du myocarde (voir rubrique 4.4).

En cas de suspicion de myocardite ou de cardiomyopathie, il convient d'arrêter le traitement par clozapine sans délai et d'adresser immédiatement le patient à un cardiologue (voir rubrique 4.4).

Les patients qui développent une myocardite ou une cardiomyopathie induite par la clozapine ne doivent pas être réexposés à la clozapine (voir rubriques 4.3 et 4.4).

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Clozapine Sandoz 25 mg comprimés
Clozapine Sandoz 50 mg comprimés
Clozapine Sandoz 100 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 25 mg de clozapine.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 35,2 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Chaque comprimé contient 50 mg de clozapine

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 70,4 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Chaque comprimé contient 100 mg de clozapine.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 140,8 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés

25 mg comprimés :

Ronds, de couleur jaune pâle, comportant une ligne de coupe sur l'une des faces et marqués avec « C 25 ». Le comprimé peut être divisé en doses égales.

50 mg comprimés :

Ronds, de couleur jaune pâle, comportant une ligne de coupe sur l'une des faces et marqués avec « C 50 ». Le comprimé peut être divisé en doses égales.

100 mg comprimés :

Ronds, de couleur jaune pâle, en forme de trèfle. Le comprimé peut être divisé en quatre doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Schizophrénie résistante au traitement

La clozapine est indiquée chez les patients schizophrènes résistants au traitement et chez les patients schizophrènes présentant des effets indésirables neurologiques sévères et impossibles à traiter lorsqu'ils prennent d'autres agents antipsychotiques, y compris des antipsychotiques atypiques.

La résistance au traitement se définit comme un manque d'amélioration clinique satisfaisante en dépit de l'utilisation de doses adéquates d'au moins deux agents antipsychotiques différents, y compris un antipsychotique atypique, prescrits pour une durée adéquate.

Psychose au cours d'une maladie de Parkinson

La clozapine est également indiquée dans les troubles psychotiques survenant durant le décours de la maladie de Parkinson, dans les cas où le traitement standard a échoué.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie doit être ajustée individuellement. Il convient d'utiliser la dose efficace minimale pour chaque patient. Une titration prudente et un schéma en doses fractionnées sont nécessaires pour minimiser les risques d'hypotension, de convulsions et de sédation.

L'initiation d'un traitement par clozapine doit se limiter aux patients avec $GB \geq 3\ 500/mm^3$ ($3,5 \times 10^9/l$) et $TAPN \geq 2\ 000/mm^3$ ($2,0 \times 10^9/l$) au sein de limites normales standardisées.

Il est indiqué d'ajuster la posologie chez les patients qui prennent aussi des médicaments ayant des interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques avec la clozapine, comme les benzodiazépines ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (voir rubrique 4.5).

Passage d'un précédent antipsychotique à la clozapine

Il est généralement recommandé de ne pas utiliser la clozapine en association avec d'autres antipsychotiques. Lorsqu'un traitement par clozapine doit être instauré chez un patient sous traitement antipsychotique per os, il est recommandé de d'abord arrêter progressivement l'autre agent antipsychotique.

Les posologies suivantes sont recommandées :

Patients schizophrènes résistants au traitement

Instauration du traitement

12,5 mg une ou deux fois le premier jour, puis 25 mg une ou deux fois le deuxième jour. Si le médicament est bien toléré, la dose quotidienne peut être lentement augmentée par paliers de 25 à 50 mg, afin d'obtenir une dose allant jusqu'à 300 mg par jour en 2 à 3 semaines. Si nécessaire, la dose quotidienne peut encore être augmentée par la suite, par paliers de 50 à 100 mg à intervalles bihebdomadaires ou, mieux, hebdomadaires.

Intervalle posologique efficace

Chez la plupart des patients, l'efficacité antipsychotique peut être escomptée avec 200 à 450 mg/jour, administrés en doses fractionnées. La dose quotidienne totale peut être divisée en prises inégales, la dose la plus forte étant administrée au moment du coucher.

Dose maximale

Pour obtenir un bénéfice thérapeutique complet, certains patients pourraient nécessiter des doses plus fortes, auquel cas il est possible d'appliquer des paliers judicieux (n'excédant pas 100 mg) jusqu'à atteindre 900 mg/jour. Toutefois, il faut garder à l'esprit la possibilité de réactions indésirables accrues (en particulier de crises convulsives) survenant à des doses supérieures à 450 mg/jour.

Dose d'entretien

Une fois le bénéfice thérapeutique maximal atteint, un grand nombre de patients peuvent être contrôlés efficacement par des doses inférieures. Il est dès lors recommandé de diminuer progressivement la posologie. Le traitement doit être maintenu pendant au moins 6 mois. Si la dose quotidienne ne dépasse pas 200 mg, il peut être approprié d'opter pour une seule administration par jour, le soir.

Fin du traitement

Si l'on a programmé la fin du traitement par clozapine, il est recommandé de réduire progressivement la dose sur une période de 1 à 2 semaines. En cas de nécessité d'un arrêt brutal, le patient doit être mis sous observation dans l'éventualité d'une survenue de réactions de sevrage (voir rubrique 4.4).

Réinstauration du traitement

Chez les patients qui ont pris leur dernière dose de clozapine il y a plus de 2 jours, le traitement doit être réinstauré avec une dose de 12,5 mg une ou deux fois le premier jour. Si cette dose est bien tolérée, il peut être réalisable d'augmenter la dose de manière à atteindre le niveau efficace plus rapidement qu'il n'est recommandé pour un premier traitement. Cependant, si le patient a précédemment présenté un arrêt respiratoire ou cardiaque avec le titrage initial (voir rubrique 4.4), mais que la dose a ensuite pu être augmentée avec succès jusqu'à un niveau efficace, la nouvelle augmentation de la posologie doit être réalisée avec une extrême prudence.

Troubles psychotiques survenant durant le décours de la maladie de Parkinson, dans les cas où le traitement standard a échoué

Début du traitement

La dose initiale ne doit pas dépasser 12,5 mg/jour, à prendre le soir. Toute augmentation ultérieure de la dose doit se faire par paliers de 12,5 mg, avec un maximum de deux incréments par semaine pour un maximum de 50 mg, une dose qui ne peut être atteinte avant la fin de la deuxième semaine. La dose quotidienne totale sera administrée de préférence en une seule prise, le soir.

Plage posologique thérapeutique

La dose utile moyenne se situe généralement entre 25 et 37,5 mg par jour. Dans l'éventualité où le traitement, après au moins une semaine d'administration d'une dose de 50 mg, ne fournit aucune réponse thérapeutique satisfaisante, la posologie peut être augmentée avec prudence par paliers de 12,5 mg par semaine.

Dose maximale

La dose de 50 mg par jour ne doit être dépassée que dans certains cas exceptionnels et la dose maximale de 100 mg par jour ne doit jamais être dépassée.

Les augmentations de la dose doivent être limitées ou reportées en présence d'hypotension orthostatique, de sédation excessive ou de confusion. La tension artérielle doit être surveillée durant les premières semaines de traitement.

Dose d'entretien

Après rémission complète des symptômes psychotiques pendant au moins 2 semaines, il est possible d'augmenter le traitement anti-parkinsonien si cela est indiqué en raison de l'état moteur. Si cette approche entraîne la récurrence des symptômes psychotiques, la posologie de clozapine peut être augmentée par paliers de 12,5 mg par semaine, jusqu'à un maximum de 100 mg par jour, administrés en une seule fois ou répartis sur deux prises (voir plus haut).

Fin du traitement

Il est recommandé de réduire progressivement la dose par paliers de 12,5 mg, sur une période d'au moins une semaine (de préférence deux semaines).

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de neutropénie ou d'agranulocytose, (voir rubrique 4.4). Dans cette situation, il est essentiel d'assurer un suivi psychiatrique attentif du patient étant donné la possibilité de récurrence rapide des symptômes.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique doivent recevoir la clozapine avec prudence et leurs tests fonctionnels hépatiques doivent être contrôlés régulièrement (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Aucune étude pédiatrique n'a été réalisée. La sécurité et l'efficacité de la clozapine chez les enfants et les adolescents de moins de 16 ans n'ont pas encore été établies. Le produit ne doit pas être utilisé dans ce groupe aussi longtemps que des données supplémentaires ne sont pas disponibles.

Patients âgés de 60 ans et plus

Il est recommandé d'initier le traitement à une posologie particulièrement faible (12,5 mg administrés une fois le premier jour), avec des augmentations ultérieures de la dose limitée à 25 mg/jour.

Mode d'administration

La clozapine est administrée par voie orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients incapables de subir des examens sanguins réguliers.
- Antécédents de granulocytopénie/agranulocytose toxique ou idiosyncratique (à l'exception de granulocytopénie/agranulocytose découlant d'une chimiothérapie antérieure).
- Antécédents d'agranulocytose induite par clozapine.
- Un traitement par clozapine ne doit pas être instauré en même temps que des médicaments associés à un risque élevé d'induire une agranulocytose ; l'administration concomitante d'antipsychotiques-retard doit être déconseillée.
- Trouble de la fonction médullaire.
- Epilepsie non contrôlée.
- Psychose alcoolique ou autres psychoses toxiques, intoxication médicamenteuse, états comateux.
- Collapsus cardiovasculaire et/ou dépression du SNC (système nerveux central) de toutes causes.
- Troubles rénaux ou cardiaques sévères (par ex. myocardite).
- Affection hépatique active associée à des nausées, de l'anorexie ou une jaunisse; affection hépatique progressive, insuffisance hépatique.
- Iléus paralytique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Agranulocytose

La clozapine peut provoquer une agranulocytose. L'incidence de l'agranulocytose et le taux de décès chez les sujets qui développent la maladie ont nettement diminué depuis l'institution d'une surveillance des nombres de leucocytes et du nombre absolu de neutrophiles (ANC). Les mesures de précaution suivantes sont donc obligatoires et doivent être respectées conformément aux recommandations officielles.

Etant donné les risques associés à clozapine, son utilisation est limitée aux patients chez qui le traitement est indiqué selon les dispositions de la rubrique 4.1 et:

- qui présentent initialement un bilan leucocytaire normal ($GB \geq 3\,500\text{ mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/l$) et $TAPN \geq 2\,000\text{ mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/l$), et
- chez qui on peut contrôler le nombre de GB et le TAPN toutes les semaines pendant les 18 premières semaines et au moins toutes les 4 semaines par la suite. La surveillance doit se poursuivre tout au long du traitement et pendant 4 semaines après l'arrêt complet de clozapine.

Avant d'initier un traitement par clozapine, les patients doivent subir un examen sanguin (voir la section relative à l'agranulocytose), de même qu'un examen physique et une anamnèse. Les patients avec des antécédents de maladie cardiaque ou une anomalie au niveau des observations cardiaques lors de l'examen physique doivent être adressés à un spécialiste pour subir d'autres examens pouvant éventuellement inclure un ECG. Ces patients ne seront traités que dans l'optique où les bénéfices attendus l'emportent clairement sur les risques (voir rubrique 4.3). Le médecin traitant doit envisager la réalisation d'un ECG avant le traitement.

Les médecins prescripteurs doivent respecter scrupuleusement les mesures de sécurité requises.
--

Avant l'instauration du traitement, le médecin doit s'assurer qu'à sa connaissance le patient n'a pas antérieurement développé de réaction hématologique indésirable à la clozapine ayant entraîné l'arrêt du traitement. Les prescriptions ne doivent pas couvrir des périodes supérieures à l'intervalle entre deux hémogrammes.

Le traitement par clozapine doit obligatoirement être arrêté immédiatement si le nombre de GB est inférieur à $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) ou si le TAPN est inférieur à $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) à n'importe quel moment du traitement par clozapine. Les patients qui ont dû arrêter la clozapine suite à un déficit en GB ou en TAPN ne doivent pas être réexposés à la clozapine.

Lors de chaque consultation, il convient de rappeler aux patients traités par clozapine qu'ils doivent contacter immédiatement leur médecin traitant si une infection, quelle qu'elle soit, commence à se développer. Une attention particulière doit être accordée aux plaintes pseudo-grippales, telles que fièvre ou gorge irritée, ainsi qu'à toute autre manifestation d'infection susceptible d'indiquer une neutropénie. Les patients et le personnel soignant doivent être informés que, si l'un de ces symptômes apparaît, ils doivent immédiatement procéder à une numération globulaire. Les prescripteurs sont invités à conserver tous les résultats des examens sanguins de tous les patients et à prendre les mesures nécessaires afin d'éviter que ces patients ne soient accidentellement réexposés à la substance à l'avenir.

Les patients avec des antécédents de lésion médullaire primaire ne peuvent être traités qu'à la condition que le bénéfice l'emporte sur le risque. Ils doivent être attentivement examinés par un hématologue avant l'instauration de clozapine.

Les patients présentant une faible numération leucocytaire suite à une neutropénie bénigne d'origine ethnique doivent faire l'objet d'une attention particulière et ne pourront être mis sous traitement par clozapine qu'avec l'accord d'un hématologue.

Surveillance du nombre de leucocytes et du nombre absolu de neutrophiles (ANC)

La numération des GB et la formule leucocytaire du sang doivent être examinées dans les 10 jours précédant l'instauration du traitement par clozapine afin de s'assurer que seuls les patients présentant un nombre normal de GB ($\geq 3\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$)) et un TAPN normal ($\geq 2\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$)) recevront de la clozapine. Après le début d'un traitement par clozapine, le nombre de leucocytes et l'ANC doivent être déterminés régulièrement et surveillés chaque semaine pendant les 18 premières semaines et à intervalles de quatre semaines au moins par la suite.

Ce contrôle doit être poursuivi pendant toute la durée du traitement et pendant 4 semaines après l'arrêt complet de clozapine ou jusqu'à récupération hématologique (voir « Faible numération leucocytaire/faible nombre absolu de neutrophiles (ANC) » ci-dessous). A chaque consultation, il convient de rappeler aux patients qu'ils doivent contacter immédiatement leur médecin traitant dès l'apparition d'une quelconque infection, de fièvre, de mal de gorge ou d'autres symptômes pseudo-grippaux. La numération des GB et la formule leucocytaire du sang doivent être examinées immédiatement en cas de survenue d'un symptôme ou d'une infection quelconque.

Faible nombre de GB/TAPN

Si, en cours de traitement par clozapine, le nombre de GB chute entre $3\,500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) et $3\,000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) ou si le TAPN chute entre $2\,000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) et $1\,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), des évaluations hématologiques doivent être réalisées au moins deux fois par semaine jusqu'à stabilisation du nombre de GB et du TAPN dans un intervalle respectif de $3\,000$ - $3\,500/\text{mm}^3$ ($3,0$ - $3,5 \times 10^9/\text{l}$) et $1\,500$ - $2\,000/\text{mm}^3$ ($1,5$ - $2,0 \times 10^9/\text{l}$) ou valeurs supérieures.

Le traitement par clozapine doit obligatoirement être arrêté immédiatement si le nombre de GB est inférieur à $3\,000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) ou si le TAPN est inférieur à $1\,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) en cours de traitement. Dans ce cas, la numération des GB et la formule leucocytaire du sang doivent être examinées quotidiennement et les patients doivent être mis sous surveillance attentive afin de déceler tout symptôme pseudo-grippal ou tout autre signe suggérant une infection. Il est recommandé de confirmer les valeurs hématologiques en procédant

à deux numérations globulaires deux jours de suite. Quoi qu'il en soit, l'administration de clozapine doit être interrompue après la première numération.

Après l'arrêt de la clozapine, l'évaluation hématologique est nécessaire jusqu'à récupération hématologique.

Tableau 1

Numération globulaire		Action requise
GB/mm ³ (l)	TAPN/mm ³ (l)	
≥ 3 500 (≥ 3,5 x 10 ⁹)	≥ 2 000 (≥ 2,0 x 10 ⁹)	Poursuivre le traitement par clozapine.
Entre ≥ 3 000 et < 3 500 (≥ 3,0 x 10 ⁹ et < 3,5 x 10 ⁹)	Entre ≥ 1 500 et < 2 000 (≥ 1,5 x 10 ⁹ et < 2,0 x 10 ⁹)	Poursuivre le traitement par clozapine, prélever des échantillons de sang deux fois par semaine jusqu'à ce que le nombre se stabilise ou augmente.
< 3 000 (< 3,0 x 10 ⁹)	< 1 500 (< 1,5 x 10 ⁹)	Arrêter immédiatement le traitement par clozapine, prélever des échantillons de sang quotidien jusqu'à la disparition de l'anomalie hématologique, surveiller les infections. Ne pas réexposer le patient.

Si le traitement par clozapine a été arrêté ou si le nombre de GB chute encore davantage sous la valeur de 2 000/mm³ (2,0 x 10⁹/l) ou si le TAPN chute en deçà de 1 000/mm³ (1,0 x 10⁹/l), le patient doit être pris en charge par un hématologue expérimenté.

Arrêt du traitement pour des raisons hématologiques

Les patients qui ont dû arrêter la clozapine suite à un déficit en GB ou en TAPN (voir plus haut) ne doivent pas être réexposés à la clozapine.

Les prescripteurs sont invités à conserver tous les résultats des examens sanguins de tous les patients et à prendre les mesures nécessaires afin d'éviter que ces patients ne soient accidentellement réexposés à la substance à l'avenir.

Arrêt du traitement pour d'autres raisons

Les patients ayant été sous clozapine pendant plus de 18 semaines et ayant arrêté le traitement pendant plus de 3 jours, mais moins de 4 semaines, doivent subir un contrôle hebdomadaire de leur nombre de GB et TAPN pendant 6 semaines supplémentaires. En l'absence d'anomalie hématologique, le contrôle peut être effectué à un intervalle inférieur à 4 semaines. Si le traitement par clozapine a été arrêté pendant 4 semaines ou plus, un contrôle hebdomadaire est nécessaire pendant les 18 semaines de traitement suivantes, et la dose doit être réaugmentée progressivement (voir rubrique 4.2).

Autres mesures de précaution

Eosinophilie

En cas d'**éosinophilie**, il est recommandé d'arrêter la clozapine si la numération des éosinophiles dépasse 3 000/mm³ (3,0 x 10⁹/l); le traitement ne peut être redémarré qu'une fois que la numération des éosinophiles est repassée sous la barre des 1 000/mm³ (1,0 x 10⁹/l).

Thrombocytopénie

En cas de **thrombocytopénie**, il est recommandé d'arrêter la clozapine si la numération des plaquettes chute en deçà de 50 000/mm³ (50 x 10⁹/l).

Affections cardiovasculaires

Une **hypotension orthostatique**, avec ou sans syncope, peut survenir durant un traitement par clozapine. Dans de rares cas, le collapsus peut être profond et s'accompagner d'un arrêt cardiaque et/ou respiratoire. Ces événements sont davantage susceptibles de se produire en cas d'utilisation concomitante d'une

benzodiazépine ou de toute autre substance active psychotrope (voir rubrique 4.5) ainsi que durant le titrage initial associé à une augmentation rapide de la posologie. Dans de très rares occasions, ils peuvent même se présenter après la première dose. Par conséquent, les patients qui débutent un traitement par clozapine doivent être placés sous surveillance médicale étroite. Il convient donc de contrôler la tension artérielle en position debout et en décubitus durant les premières semaines de traitement chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

L'analyse des banques de données de sécurité suggère que l'utilisation de clozapine est associée à un risque accru de **myocardite**, particulièrement au cours des deux premiers mois de traitement, mais sans se limiter à cette période. Certains cas de myocardite se sont avérés fatals. On a aussi rapporté des cas de **péricardite/épanchement péricardique** et de **cardiomyopathie** en association avec la clozapine; ces cas incluaient également des cas mortels. Il convient d'envisager la présence d'une myocardite ou d'une cardiomyopathie chez les patients qui présentent une tachycardie persistante au repos, particulièrement durant les deux premiers mois de traitement, et/ou des palpitations, arythmies, douleurs thoraciques et autres signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque (par ex. fatigue inexplicée, dyspnée, tachypnée) ou encore des symptômes simulant un infarctus du myocarde. Parmi les autres symptômes pouvant survenir en plus des manifestations susmentionnées, on retrouve les symptômes pseudo-grippaux. En cas de suspicion de myocardite ou de cardiomyopathie, il convient d'arrêter le traitement par clozapine sans délai et d'envoyer immédiatement le patient chez un cardiologue.

Il est possible que les patients diagnostiqués avec une cardiomyopathie au cours d'un traitement par la clozapine développent une insuffisance mitrale. Une insuffisance mitrale a été rapportée dans des cas de cardiomyopathie associée à un traitement par la clozapine. Ces cas d'insuffisance mitrale ont mis en évidence une régurgitation mitrale légère ou modérée sur les échocardiographies bidimensionnelles (écho 2D) (voir rubrique 4.8).

Les patients avec myocardite ou cardiomyopathie induite par la clozapine ne doivent pas être réexposés à la clozapine.

Infarctus du myocarde

Après la commercialisation du produit, des rapports ont fait état d'**infarctus du myocarde** y compris des cas mortels. L'évaluation de la causalité a été difficile dans la majorité des cas en raison d'une maladie cardiaque grave préexistante et de causes alternatives plausibles.

Allongement de l'intervalle QT

Comme avec les autres antipsychotiques, la prudence est de rigueur chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue ou des antécédents familiaux d'**allongement du QT**.

Comme c'est le cas avec d'autres antipsychotiques, la prudence s'impose lorsqu'on prescrit de la clozapine avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc.

Événements indésirables cérébrovasculaires

Un quasi triplement du risque d'effets indésirables **cérébrovasculaires** a été observé avec certains antipsychotiques atypiques dans des études cliniques randomisées contre placebo portant sur une population atteinte de démence. Le mécanisme de cette augmentation du risque n'est pas connu. Une augmentation du risque ne peut être exclue pour d'autres antipsychotiques ou d'autres populations de patients. La clozapine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque pour les accidents vasculaires cérébraux.

Risque de thromboembolie

Comme la clozapine peut être associée à une **thromboembolie**, l'immobilisation des patients doit être évitée. Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été rapportés avec des médicaments antipsychotiques. Comme les patients traités par antipsychotiques se présentent souvent avec des facteurs de risque acquis pour la TEV, tous les facteurs de risque possibles pour la TEV doivent être identifiés avant et pendant le traitement par clozapine et des mesures préventives doivent être prises.

Crises convulsives

Les patients qui ont des antécédents d'épilepsie doivent être mis sous observation étroite durant le traitement par clozapine, car on a rapporté des cas de convulsions liées à la dose. En pareils cas, il convient de réduire la posologie (voir rubrique 4.2) et, si nécessaire, d'initier un traitement anticonvulsivant.

Effets anticholinergiques

La clozapine exerce une activité anticholinergique susceptible de produire des effets indésirables dans l'ensemble de l'organisme. Il est indiqué de surveiller attentivement les patients en présence d'**hypertrophie prostatique** et de **glaucome à angle fermé**. La clozapine a été associée – probablement en raison de ses propriétés anticholinergiques – à différents degrés de **trouble du péristaltisme intestinal**, allant de la **constipation** à l'**obstruction intestinale, fécalome, iléus paralytique, mégacôlon et infarctus intestinal / ischémie** (voir rubrique 4.8). Dans de rares cas, ces états se sont avérés fatals. Des précautions particulières sont nécessaires chez les patients qui reçoivent des médicaments concomitants connus pour leur capacité à causer une constipation (surtout ceux qui possèdent des propriétés anticholinergiques comme certains traitements antipsychotiques, antidépresseurs et antiparkinsoniens), de même que chez les patients qui ont des antécédents de colopathie ou qui ont subi une chirurgie abdominale basse, car ces antécédents peuvent exacerber la situation. Il est vital de détecter et de traiter activement la constipation.

Fièvre

Durant le traitement par clozapine, les patients peuvent présenter des **hausse passagères de température** au-delà de 38°C, le pic d'incidence étant observé dans les 3 premières semaines de traitement. Cette fièvre est généralement bénigne. De temps à autre, elle peut être associée à une hausse ou une baisse du nombre de GB. Les patients fébriles doivent faire l'objet d'une évaluation minutieuse afin d'exclure toute possibilité d'infection sous-jacente ou le développement d'une agranulocytose. En présence de forte fièvre, il faut envisager la possibilité d'un **syndrome malin des neuroleptiques (SMN)**. Si le diagnostic de SMN est confirmé, la clozapine doit être arrêtée immédiatement et des mesures médicales appropriées doivent être prises.

Des chutes

La clozapine peut provoquer des convulsions, une somnolence, une hypotension posturale, une instabilité motrice et sensorielle pouvant entraîner des chutes et, par conséquent, des fractures ou d'autres blessures. Pour les patients atteints de maladies, de pathologies ou de médicaments susceptibles d'exacerber ces effets, complétez les évaluations du risque de chute lors de l'instauration du traitement antipsychotique et de manière récurrente pour les patients sous traitement antipsychotique à long terme.

Modifications métaboliques

Les antipsychotiques atypiques, y compris la clozapine, ont été associés à des modifications métaboliques qui peuvent augmenter le risque cardiovasculaire/cérébrovasculaire. Ces modifications métaboliques peuvent comporter une hyperglycémie, une dyslipidémie et un gain de poids. Si les antipsychotiques atypiques peuvent induire certaines modifications métaboliques, chaque médicament de la classe a son propre profil spécifique.

Hyperglycémie

On a rapporté de cas rares de troubles de la tolérance au glucose et/ou de développement ou d'exacerbation d'un diabète sucré durant le traitement par clozapine. On n'a pas encore déterminé le mécanisme expliquant cette possible association. Des cas très rares d'hyperglycémie sévère avec acidocétose ou coma hyperosmolaire ont été rapportés chez des patients sans antécédents d'hyperglycémie. Certains de ces cas se sont révélés fatals. Dans les cas où l'on dispose de données de suivi, l'arrêt de la clozapine a entraîné la disparition des troubles de tolérance au glucose dans la plupart des cas, et la réapparition des troubles lorsque la clozapine était réinstaurée. Les patients avec diagnostic établi de diabète chez lesquels on instaure un traitement par antipsychotiques atypiques doivent être surveillés régulièrement sur le plan d'une détérioration du contrôle de la glycémie. Les patients présentant des facteurs de risque pour le diabète (par ex., une obésité, une histoire familiale de diabète) qui commencent un traitement avec des antipsychotiques atypiques doivent subir un test de glycémie à jeun au début du traitement et périodiquement pendant le traitement. Les patients qui développent des symptômes d'hyperglycémie pendant un traitement avec des antipsychotiques atypiques doivent subir un test de glycémie à jeun. Dans certains cas, l'hyperglycémie a disparu lorsqu'on a arrêté

l'antipsychotique atypique; néanmoins, certains patients ont besoin que l'on poursuive le traitement antidiabétique malgré l'arrêt du médicament suspect. L'arrêt de la clozapine doit être envisagé pour les patients chez qui la prise en charge active de l'hyperglycémie a échoué.

Dyslipidémie

Des altérations indésirables des lipides ont été observées chez des patients traités avec des antipsychotiques atypiques, y compris la clozapine. Une surveillance clinique, comportant des évaluations initiales et périodiques de suivi des lipides, est recommandée chez les patients qui utilisent de la clozapine.

Gain de poids

Un gain de poids a été observé avec l'utilisation d'antipsychotiques atypiques, y compris la clozapine. Une surveillance clinique du poids est recommandée.

Effets de rebond de sevrage

On a rapporté des réactions aiguës de sevrage suite à l'arrêt brutal de la clozapine. Il est donc recommandé d'arrêter le traitement de manière progressive. Si le traitement doit être arrêté brusquement (par ex. en raison d'une leucopénie), le patient doit être surveillé attentivement dans l'éventualité d'une réapparition des symptômes psychotiques et d'une survenue de symptômes liés au phénomène de rebond cholinergique, comme sudation profuse, maux de tête, nausées, vomissements et diarrhée.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Les patients présentant des troubles hépatiques préexistants stables peuvent recevoir de la clozapine, mais ils ont besoin de tests fonctionnels hépatiques réguliers. Des tests fonctionnels hépatiques doivent être pratiqués chez les patients qui développent des symptômes de **dysfonction hépatique** possible tels que nausées, vomissements et/ou anorexie pendant un traitement par clozapine. Si l'augmentation des valeurs est cliniquement pertinente (plus de 3 fois la LSN) ou si des symptômes de jaunisse apparaissent, le traitement par clozapine doit être arrêté. Il peut être repris (voir "Reprise du traitement" sous la rubrique 4.2) uniquement lorsque les résultats des tests fonctionnels hépatiques sont normaux. Dans ces cas, la fonction hépatique doit être surveillée de près après la réintroduction de la clozapine.

Patients âgés de 60 ans et plus

Chez les patients âgés de 60 ans et plus, il est recommandé d'initier le traitement avec une dose plus faible (voir rubrique 4.2).

Une hypotension orthostatique peut survenir durant le traitement par clozapine et des cas de tachycardie (éventuellement soutenue) ont également été rapportés. Les patients âgés de 60 ans et plus, et plus particulièrement ceux dont la fonction cardiovasculaire est altérée, peuvent être plus sensibles à ces effets.

Les patients âgés de 60 ans et plus peuvent également se révéler particulièrement sensibles aux effets anticholinergiques de la clozapine impliquant rétention urinaire et constipation.

Mortalité augmentée chez les personnes âgées atteintes de démence

Des données émanant de deux grandes études observationnelles ont montré que les personnes âgées atteintes de démence traitées par des antipsychotiques sont également exposées à un risque légèrement accru de décès par rapport à celles non traitées. Les données sont toutefois insuffisantes pour estimer avec certitude l'ampleur exacte de ce risque, et la cause de cette augmentation de risque n'est pas connue.

La clozapine n'est pas approuvée pour le traitement des troubles comportementaux associés à la démence.

Clozapine Sandoz contient du lactose et du sodium.

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Contre-indication d'utilisation concomitante

Les médicaments connus pour avoir un potentiel élevé d'induire une aplasie médullaire ne doivent pas être administrés en association avec la clozapine (voir rubrique 4.3).

Les antipsychotiques à effet retard (qui ont un potentiel myélosuppresseur) ne doivent pas être administrés en même temps que la clozapine étant donné qu'ils ne peuvent être rapidement éliminés de l'organisme dans des situations où cela pourrait être nécessaire, comme en cas de neutropénie (voir rubrique 4.3).

La consommation d'alcool doit être évitée pendant le traitement par clozapine étant donné la possibilité de potentialisation de la sédation.

Précautions incluant un ajustement posologique

La clozapine est susceptible de potentialiser les effets centraux des neurodépresseurs tels que narcotiques, antihistaminiques et benzodiazépines. Une prudence particulière est conseillée lors de l'instauration du traitement par clozapine chez les patients recevant une benzodiazépine ou tout autre médicament psychotrope. Ces patients pourraient présenter un risque accru de collapsus cardiovasculaire pouvant, dans de rares cas, être profond et entraîner un arrêt cardiaque et/ou respiratoire. On ignore si un ajustement posologique contribue à éviter un collapsus cardiaque ou respiratoire.

Compte tenu de la possibilité d'effets additifs, la prudence s'impose en cas d'administration concomitante de médicaments possédant des effets anticholinergiques, hypotenseurs ou dépresseurs respiratoires.

Du fait de ses propriétés anti-alpha-adrénergiques, la clozapine peut diminuer l'effet vasopresseur de la noradrénaline ou d'autres substances actives à action essentiellement alpha-adrénergique, et antagoniser l'effet hypertenseur de l'adrénaline.

L'administration concomitante de médicaments connus pour inhiber l'activité de certaines isoenzymes du cytochrome P450 peut augmenter les concentrations plasmatiques de la clozapine et nécessiter une réduction posologique de ce médicament afin d'éviter la survenue d'effets indésirables. Ceci est plus important pour les inhibiteurs du CYP 1A2, comme la caféine (voir plus bas), la pérazine et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, comme la fluvoxamine. Certains des autres inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine – comme la fluoxétine, la paroxétine et, dans une moindre mesure, la sertraline – sont des inhibiteurs du CYP 2D6. Dès lors, les interactions pharmacocinétiques majeures avec la clozapine sont moins probables. De la même manière, les interactions pharmacocinétiques avec les inhibiteurs du CYP 3A4 tels que les antimycosiques azolés, la cimétidine, l'érythromycine et les inhibiteurs de la protéase sont peu probables, bien que certains cas aient été rapportés. Les contraceptifs hormonaux (y compris les associations d'œstrogènes et de progestérone ou la progestérone seule) sont des inhibiteurs des CYP 1A2, CYP 3A4 et CYP 2C19. Par conséquent, l'instauration ou l'interruption des contraceptifs hormonaux peut exiger un ajustement posologique de la clozapine conformément aux besoins médicaux de la personne. La concentration plasmatique de la clozapine étant augmentée par la consommation de caféine, et diminuée de près de 50% après une période de 5 jours sans caféine, il peut s'avérer nécessaire de modifier la posologie chez les patients qui changent leurs habitudes en matière de consommation de caféine. La concentration plasmatique de la clozapine peut évoluer à la hausse en cas de sevrage tabagique subit, entraînant une augmentation des effets secondaires.

On a rapporté des cas d'interaction entre le citalopram et la clozapine susceptible d'aggraver le risque d'effets indésirables associés à la clozapine. La nature de cette interaction n'a pas encore été totalement élucidée.

L'administration concomitante de médicaments connus pour leur capacité à induire l'activité d'enzymes du cytochrome P450 peut faire baisser les concentrations plasmatiques de la clozapine, entraînant une

diminution de son efficacité. Les médicaments qui sont connus pour leur capacité à induire l'activité d'enzymes du cytochrome P450 et pour lesquels on a rapporté des interactions incluent, par exemple, la carbamazépine (à ne pas utiliser simultanément avec la clozapine en raison de son potentiel myélosuppresseur), la phénytoïne et la rifampicine. Les inducteurs connus du CYP1A2 – comme l'oméprazole – peuvent entraîner des concentrations plus faibles de clozapine. Il convient d'envisager la possibilité d'une efficacité réduite de la clozapine lorsque celle-ci est administrée en association avec ces médicaments.

Autres

L'utilisation concomitante de lithium ou d'autres substances actives agissant sur le SNC est susceptible d'augmenter le risque de développer un syndrome malin des neuroleptiques (SMN).

On a rapporté des cas rares, mais sévères, de crises – y compris l'apparition de crises chez des patients non épileptiques – et des cas isolés de délire lorsque la clozapine était administrée simultanément à de l'acide valproïque. Ces effets sont potentiellement dus à une interaction pharmacodynamique, dont le mécanisme n'a pas été déterminé.

La prudence est de rigueur chez les patients qui suivent un traitement concomitant impliquant d'autres médicaments qui sont soit des inhibiteurs soit des inducteurs des isoenzymes du cytochrome P450. A l'heure actuelle, aucune interaction cliniquement pertinente n'a été observée avec les antidépresseurs tricycliques, les phénothiazines et les anti-arythmiques de type 1_C, connus pour leur liaison au cytochrome P450 2D6.

Comme avec les autres antipsychotiques, la prudence est de mise lorsque la clozapine est prescrite en association avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou pour induire un déséquilibre électrolytique.

Un aperçu des interactions médicamenteuses avec la clozapine considérées comme les plus importantes est donné au Tableau 2 ci-dessous. Cette liste n'est pas exhaustive.

Tableau 2 : les interactions les plus courantes avec la clozapine

Médicament	Interactions	Commentaire
Myélosuppresseurs (par ex. carbamazépine, chloramphénicol, sulfamides (par ex. co-trimoxazole), analgésiques pyrazolés (par ex. phénylbutazone), pénicillamine, substances actives cytotoxiques et injections retard d'antipsychotiques)	Augmentation du risque et/ou de l'activité myélosuppressive	La clozapine ne doit pas être utilisée en concomitance avec d'autres substances actives connues pour leur potentiel d'induction d'une aplasie médullaire (voir rubrique 4.3)
Benzodiazépines	L'utilisation concomitante pourrait augmenter le risque de collapsus cardiovasculaire, susceptible d'entraîner un arrêt cardiaque et/ou respiratoire	Bien que cet effet soit rare, la prudence s'impose en cas de traitement concomitant par ces médicaments. Les cas rapportés suggèrent que la détresse et le collapsus respiratoires sont plus probables en début d'association ou lorsque la clozapine est ajoutée à un schéma établi comprenant une benzodiazépine.
Anticholinergiques	La clozapine potentialise l'action de ces médicaments par le biais d'une activité anticholinergique additive	Mettre les patients sous observation afin de détecter tout effet secondaire anticholinergique, par ex. constipation, notamment en cas d'utilisation pour aider à contrôler une hypersalivation

Antihypertenseurs	La clozapine peut potentialiser les effets hypotenseurs de ces médicaments en raison de ses effets antagonistes sympathomimétiques	La prudence est conseillée si la clozapine est utilisée en même temps que des antihypertenseurs. Les patients doivent être informés du risque d'hypotension, principalement durant la période de titrage initial.
Alcool, IMAO, neurodépresseurs, y compris narcotiques et benzodiazépines	Potentialisation des effets sur le système nerveux central. Dépression additive du SNC et effet sur les performances cognitives et motrices en cas d'association avec ces médicaments	La prudence est conseillée si la clozapine est utilisée en même temps que d'autres substances actives agissant sur le SNC. Informer les patients des possibles effets sédatifs additifs et les avertir de ne pas conduire des véhicules ou de ne pas utiliser des machines
Substances actives fortement liées aux protéines (p. ex. warfarine et digoxine)	La clozapine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments suite à un déplacement de leurs liaisons aux protéines plasmatiques	Les patients doivent être surveillés afin de détecter la survenue d'effets indésirables associés à ces médicaments, et la posologie de la substance active liée aux protéines sera adaptée si nécessaire.
Phénytoïne	L'ajout de phénytoïne à un traitement impliquant la clozapine peut engendrer une baisse des concentrations plasmatiques de clozapine	Si la phénytoïne est indispensable, le patient doit être étroitement surveillé afin de détecter toute aggravation ou récurrence des symptômes psychotiques
Lithium	L'utilisation concomitante peut augmenter le risque de développer un syndrome malin des neuroleptiques (SMN)	Observer tout signe ou symptôme de SMN
Médicaments inducteurs du CYP1A2 (p. ex. oméprazole)	Une utilisation concomitante peut réduire les taux de clozapine	Le risque de diminution de l'efficacité de la clozapine doit être envisagé.
Médicaments inhibant le CYP1A2 p. ex. fluvoxamine, caféine, ciprofloxacine, pérazine ou contraceptifs hormonaux (CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2C19)	Une utilisation concomitante peut accroître les taux de clozapine	Risque d'augmentation des effets indésirables. La prudence est également requise en cas d'arrêt des médicaments concomitants inhibant le CYP1A2 ou le CYP 3A4, car cet arrêt pourra être suivi d'une diminution des taux de clozapine. L'effet de l'inhibition du CYP 2C19 peut être minime.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données cliniques disponibles sur les grossesses exposées à la clozapine sont limitées. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Le médicament ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

Les nouveau-nés exposés à des antipsychotiques (y compris la clozapine) au cours du troisième trimestre de grossesse sont susceptibles de développer des effets indésirables, y compris des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage. La sévérité de ces symptômes et leur durée de persistance après l'accouchement sont variables. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de

somnolence, de détresse respiratoire ou de trouble de l'alimentation ont été signalés. Par conséquent, les nouveau-nés doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Allaitement

Les études animales suggèrent que la clozapine est excrétée dans le lait maternel et qu'elle affecte le nourrisson. Dès lors, les mères sous clozapine ne doivent pas allaiter.

Fertilité

Les données actuellement disponibles sur les effets de la clozapine sur la fertilité humaine sont limitées et non concluantes. Chez les rats et les rates, la clozapine n'a pas affecté la fertilité lorsqu'elle a été administrée à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg, ce qui correspond chez les humains à une dose équivalant à 6,4 mg/kg ou environ un tiers de la dose maximale autorisée chez l'adulte.

Femmes en âge de procréer

Il se peut qu'on observe un retour à des menstruations normales suite au passage d'autres antipsychotiques à la clozapine. Il est donc important de prévoir les mesures contraceptives adéquates chez les femmes en âge de procréer.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Etant donné la capacité de la clozapine à provoquer une sédation et à abaisser le niveau de crise, il convient d'éviter des activités telles que la conduite de véhicules et l'utilisation de machines, particulièrement au cours des premières semaines de traitement.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Pour la plupart, le profil de la clozapine en termes d'effets secondaires peut être prédit sur la base de ses propriétés pharmacologiques. Signalons toutefois une exception importante, à savoir sa propension à causer une agranulocytose (voir rubrique 4.4). Etant donné ce risque, son utilisation doit se limiter à la schizophrénie résistante au traitement et à la psychose survenant durant le décours de la maladie de Parkinson, dans les cas où le traitement standard a échoué. Même si la surveillance hématologique est une part essentielle de la prise en charge des patients traités par la clozapine, le médecin doit être conscient des autres effets indésirables rares, mais graves, qui ne peuvent être diagnostiqués à un stade précoce que par une observation soigneuse et un interrogatoire du patient en vue de prévenir la morbidité et la mortalité.

Les effets indésirables les plus graves présentés avec la clozapine sont de l'agranulocytose, des convulsions, des effets cardiovasculaires et de la fièvre (voir rubrique 4.4). Les effets indésirables les plus fréquents sont de la somnolence/sédation, des étourdissements, de la tachycardie, de la constipation et une hypersalivation.

Les données émanant de l'expérience acquise dans les études cliniques ont montré que le traitement a été arrêté chez une proportion variable de patients traités par clozapine (de 7,1 à 15,6%) en raison d'un effet indésirable, notamment uniquement ceux qui pouvaient raisonnablement être attribués à la clozapine. Les événements les plus fréquents considérés comme des causes d'arrêt du traitement ont été une leucopénie, de la somnolence, des étourdissements (à l'exclusion des vertiges) et un trouble psychotique.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Le développement d'une granulocytopénie et d'une agranulocytose est un risque inhérent au traitement par clozapine. Bien qu'elle soit généralement réversible à l'arrêt du traitement, l'agranulocytose peut entraîner une septicémie et s'avérer fatale. Comme il est indispensable d'arrêter immédiatement le traitement pour éviter le développement d'une agranulocytose menaçant le pronostic vital, la surveillance de la numération leucocytaire est obligatoire (voir rubrique 4.4). Le Tableau 3 ci-dessous résume l'incidence estimée de l'agranulocytose pour chaque période de traitement par clozapine.

Tableau 3 : estimation de l'incidence de l'agranulocytose¹

Période de traitement	Incidence d'agranulocytose pour
-----------------------	---------------------------------

	100 000 personnes-semaines² d'observation
Semaines 0-18	32,0
Semaines 19-52	2,3
Semaine 53 et suivantes	1,8

¹ Données issues du registre du Royaume-Uni (UK Clozaril Patient Monitoring Service lifetime registry) entre 1989 et 2001.

² L'unité « personne-temps » est la somme des périodes individuelles de temps pendant lesquelles les patients du registre étaient exposés à la clozapine avant de présenter une agranulocytose. Par exemple, 100 000 personnes-semaines peut correspondre à 1 000 patients qui étaient dans le registre pendant 100 semaines (1 000x100 = 100 000) ou à 200 patients qui étaient dans le registre pendant 500 semaines (200x500 = 100 000) avant de présenter une agranulocytose.

L'incidence cumulée de l'agranulocytose dans le registre du Royaume-Uni (*UK Clozaril Patient Monitoring Service lifetime registry*) (0-11,6 ans entre 1989 et 2001) est de 0,78%. La majorité des cas (environ 70%) surviennent au cours des 18 premières semaines de traitement.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

On a rapporté des cas rares de troubles de la tolérance au glucose et/ou de développement ou d'exacerbation d'un diabète sucré durant le traitement par clozapine. Dans de très rares cas, on a rapporté une hyperglycémie sévère, entraînant parfois une acidocétose/un coma hyperosmolaire, chez des patients sous clozapine sans antécédents d'hyperglycémie. Chez la majorité des patients, les taux de glucose revenaient à la normale après l'arrêt du traitement par clozapine. Et, dans un petit nombre de cas, l'hyperglycémie réapparaissait à la réinstauration du traitement. Bien que la plupart des patients présentaient des facteurs de risque de diabète non insulino-dépendant, une hyperglycémie a également été constatée chez des patients sans facteur de risque connu (voir rubrique 4.4).

Affections du système nerveux

Des effets indésirables très fréquemment observés sont la somnolence/sédation et les étourdissements.

La clozapine peut provoquer des modifications au niveau de l'EEG, y compris l'occurrence de complexes pointe-onde. Elle abaisse le niveau de crise de manière dose-dépendante et peut induire des secousses myocloniques ou des crises généralisées. La survenue de ces symptômes est plus probable lorsque la dose est augmentée rapidement et chez les patients avec épilepsie préexistante. Dans de tels cas, il convient de réduire la dose et, si nécessaire, d'instaurer un traitement anticonvulsivant. La carbamazépine doit être évitée en raison de son potentiel myélo-dépresseur, et la possibilité d'une interaction pharmacocinétique doit être prise en compte avec les autres médicaments anticonvulsivants. Dans de rares cas, les patients traités par clozapine peuvent présenter un délire.

On a rapporté des cas très rares de dyskinésie tardive chez des patients sous clozapine qui avaient été traités par d'autres médicaments antipsychotiques. Les patients qui avaient développé une dyskinésie tardive avec d'autres antipsychotiques ont vu leur état s'améliorer sous clozapine.

Affections cardiaques

Il existe une possibilité de tachycardie et d'hypotension orthostatique, avec ou sans syncope, surtout dans les premières semaines de traitement. La prévalence et la gravité de l'hypotension sont influencées par la vitesse et l'importance du titrage. On a rapporté, avec la clozapine, des cas de collapsus cardiovasculaire résultant d'une hypotension sévère, spécifiquement en association avec une augmentation énergétique de la dose, avec possibilité de conséquences sérieuses telles qu'arrêt cardiaque ou pulmonaire.

Une minorité de patients traités par clozapine présentent des modifications à l'ECG semblables à celles observées avec d'autres antipsychotiques, y compris un sous-décalage du segment ST et un aplatissement ou une inversion des ondes T, qui se normalisent après l'arrêt de clozapine. La signification clinique de ces modifications n'est pas clairement établie. Toutefois, ces anomalies ont été observées chez des patients atteints de myocardite, ce dont il faut donc tenir compte.

On a rapporté des cas isolés d'arythmies, de péricardite/épanchement péricardique et de myocardite, dont certains se sont avérés fatals. La majorité des cas de myocardite se sont produits au cours des 2 premiers mois suivant l'initiation du traitement par clozapine. En règle générale, la cardiomyopathie survenait plus tard dans le traitement.

Une éosinophilie a été rapportée en concomitance avec certains cas de myocardite (environ 14%) et de péricardite/épanchement péricardique. On ignore cependant si l'éosinophilie est un prédicteur fiable de cardite.

Les signes et symptômes de myocardite ou de cardiomyopathie incluent une tachycardie persistante au repos, des palpitations, des arythmies, des douleurs thoraciques et d'autres signes et symptômes d'insuffisance cardiaque (par ex. fatigue inexplicée, dyspnée, tachypnée) ou des symptômes simulant un infarctus du myocarde. Parmi les autres symptômes pouvant survenir en plus des manifestations susmentionnées, on retrouve les symptômes pseudo-grippaux.

Le décès soudain et inexplicé est connu parmi les patients psychiatriques sous médicament antipsychotique conventionnel, mais aussi parmi les patients psychiatriques non traités. Ce type de décès a été rapporté très rarement chez les patients sous clozapine.

Affections vasculaires

De rares cas de troubles thromboemboliques ont été rapportés.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

On a rapporté des cas très rares d'épanchement pleural. Une détresse ou un arrêt respiratoire se sont présentés très rarement, avec ou sans collapsus cardiovasculaire (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Affections gastro-intestinales

Une constipation et une hypersalivation ont été observées très fréquemment. Des nausées et des vomissements ont été rapportés fréquemment. Un iléus peut se développer dans de très rares cas (voir rubrique 4.4). Le traitement par clozapine peut être associé à de la dysphagie à de rares occasions. Les aliments ingérés peuvent faire fausse route chez les patients victimes de dysphagie ou en conséquence d'un surdosage aigu.

Affections hépatobiliaires

Des élévations asymptomatiques et passagères des enzymes hépatiques et, rarement, une hépatite et un ictère cholestatique, sont possibles. On a rapporté des cas très rares de nécrose hépatique fulminante. En cas de jaunisse, il convient d'arrêter la prise de clozapine (voir rubrique 4.4). Dans de rares cas, on a rapporté une pancréatite aiguë.

Affections du rein et des voies urinaires

On a rapporté des cas isolés de néphrite interstitielle aiguë en association avec la clozapine.

Affections des organes de reproduction et du sein

On a rapporté des cas très rares de priapisme.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

On a rapporté des cas de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) chez des patients sous clozapine seule ou en association avec du lithium ou d'autres substances actives agissant sur le SNC.

On a rapporté des réactions aiguës de sevrage (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau ci-dessous (Tableau 4) résume les effets indésirables accumulés sur la base des cas rapportés spontanément et durant les études cliniques.

Tableau 4: estimation de la fréquence des effets indésirables liés au traitement sur la base des cas rapportés spontanément et durant les études cliniques

Les effets indésirables sont classés par fréquence, selon les conventions suivantes: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations Fréquence indéterminée	Sepsis*
Affections hématologiques et du système lymphatique Fréquent	Leucopénie/nombre réduit de GB/neutropénie, éosinophilie, leucocytose
Peu fréquent	Agranulocytose
Rare	Anémie
Très rare	Thrombocytopénie, thrombocythémie
Affections du système immunitaire Fréquence indéterminée	Œdème de Quincke*, vascularite leucocytoclastique*, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et des symptômes systémiques (DRESS)
Affections endocriniennes Fréquence indéterminée	Pseudo-phéochromocytome*
Troubles du métabolisme et de la nutrition Fréquent	Prise de poids
Rare	Trouble de la tolérance au glucose, diabète sucré, obésité
Très rare	Acidocétose, coma hyperosmolaire, hyperglycémie sévère, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie
Affections psychiatriques Fréquent	Dysarthrie
Peu fréquent	Dysphémie
Rare	Nervosité, agitation
Affections du système nerveux Très fréquent	Somnolence/sédation, vertiges
Fréquent	Céphalée, tremblements, rigidité, acathisie, symptômes extrapyramidaux, crises/convulsions/secousses myocloniques
Peu fréquent	Syndrome malin des neuroleptiques
Rare	Confusion, délire
Très rare	Dyskinésie tardive, symptômes obsessionnels compulsifs
Fréquence indéterminée	Syndrome cholinergique (après arrêt soudain)*, modifications EEG*, pleurothotonus*, syndrome des jambes sans repos*
Affections oculaires Fréquent	Vision trouble
Affections cardiaques	

Très fréquent	Tachycardie
Fréquent	Altérations de l'ECG
Rare	Collapsus circulatoire, arythmie cardiaque, myocardite, péricardite/épanchement péricardique
Très rare	Cardiomyopathie, arrêt cardiaque
Fréquence indéterminée	Infarctus du myocarde*,**, myocardite *,**, douleur thoracique/angine de poitrine*, fibrillation auriculaire*, palpitations*, insuffisance mitrale associée à une cardiomyopathie liée à la clozapine*
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension, hypotension orthostatique, syncope
Rare	Troubles thromboemboliques
Fréquence indéterminée	Hypotension*, thromboembolie veineuse
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Inhalation d'aliments ingérés (fausse route), pneumonie et infections des voies respiratoires inférieures, pouvant être fatales, syndrome d'apnée du sommeil*
Très rare	Détresse / arrêt respiratoire
Fréquence indéterminée	Épanchement pleural*, congestion nasale*
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Constipation, hypersalivation
Fréquent	Nausées, vomissements, anorexie, bouche sèche
Rare	Dysphagie
Très rare	Hypertrophie de la glande parotide, obstruction intestinale/iléus paralytique/fécalome
Fréquence indéterminée	Mégacôlon*,**, infarctus / ischémie intestinale*,**, nécrose intestinale*,**, ulcération intestinale, *,**, et perforation intestinale *,**, diarrhée*, gêne abdominale/pyrosis/dyspepsie*, colite*
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Elévation des enzymes hépatiques
Rare	Hépatite, ictère cholestatique, pancréatite
Très rare	Nécrose hépatique fulminante
Fréquence indéterminée	Stéatose hépatique*, nécrose hépatique*, hépatotoxicité*, fibrose hépatique*, cirrhose hépatique*, troubles hépatiques incluant les événements hépatiques entraînant des conséquences potentiellement létales telles que lésion du foie (hépatique, cholestatique et mixte), insuffisance hépatique qui peut être fatale, et transplantation hépatique*
Affections de la peau et du tissu sous-	

cutané Très rare Fréquence indéterminée	Réactions cutanées Anomalie pigmentaire*
Affections musculo-squelettiques et systémiques Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse*, faiblesse musculaire, spasmes musculaires, douleurs musculaires*, lupus érythémateux disséminé*
Affections du rein et des voies urinaires Fréquent Très rare Fréquence indéterminée	Incontinence urinaire, rétention urinaire Néphrite tubulointerstitielle Insuffisance rénale*, énurésie nocturne*
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales Fréquence indéterminée	Syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir rubrique 4.6)
Affections des organes de reproduction et du sein Très rare Fréquence indéterminée	Priapisme Ejaculation rétrograde*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent Très rare Fréquence indéterminée	Fatigue, fièvre, hyperthermie bénigne, troubles de la régulation de la température/sudation Décès soudain et inexplicable Polysérosite*
Investigations Rare	Elévation du taux de CPK
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures Peu fréquent	Chutes (associées aux convulsions induites par la clozapine, à la somnolence, à l'hypotension posturale, à l'instabilité motrice et sensorielle)*

* Effets indésirables médicamenteux émanant de l'expérience acquise après la commercialisation sur la base de cas rapportés spontanément et de cas signalés dans la littérature.

** Effets indésirables médicamenteux ont été parfois mortelle.

De très rares cas de tachycardie ventriculaire et d'allongement de l'intervalle QT, éventuellement associés à des torsades de pointes, ont été observés; toutefois, aucun lien de causalité probant n'a été établi avec l'utilisation de ce médicament.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante.

Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9. Surdosage

Dans les cas de surdosage aigu accidentel ou intentionnel par clozapine pour lesquels on dispose d'informations quant à l'issue, le taux de mortalité est actuellement d'environ 12%. La plupart des décès étaient associés à une insuffisance cardiaque ou une pneumonie par aspiration et survenaient à des doses supérieures à 2 000 mg. On a rapporté des cas de patients se rétablissant d'un surdosage excédant 10 000 mg. Néanmoins, chez un petit nombre de sujets adultes – principalement ceux qui n'avaient pas été exposés antérieurement à la clozapine – l'ingestion de doses d'à peine 400 mg entraînait des états comateux engageant le pronostic vital et, dans un cas, le décès. Chez de jeunes enfants, la prise de 50 à 200 mg a entraîné une forte sédation ou un coma, sans toutefois s'avérer fatale.

Symptômes

Somnolence, léthargie, aréflexie, coma, confusion, hallucinations, agitation, délire, symptômes extrapyramidaux, hyperréflexie, convulsions; hypersalivation, mydriase, vision trouble, thermolabilité; hypotension, collapsus, tachycardie, arythmies; pneumonie par aspiration, dyspnée, détresse ou insuffisance respiratoire.

Prise en charge

Il n'y a pas d'antidote spécifique pour la clozapine.

Lavage gastrique et/ou administration de charbon activé dans les 6 heures suivant l'ingestion de clozapine. Il est peu probable que la dialyse péritonéale et l'hémodialyse soient efficaces. Traitement symptomatique sous contrôle cardiaque contenu, surveillance de la respiration, monitoring des électrolytes et de l'équilibre acide-base. On évitera d'utiliser de l'épinéphrine dans le traitement de l'hypotension étant donné la possibilité d'un effet « épinéphrine inverse ».

Un contrôle médical étroit est nécessaire pour une durée d'au moins 5 jours étant donné la possibilité de réactions différées.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antipsychotiques: diazépine, oxazépine, thiazépine

Code ATC: N05A H02

Mécanisme d'action

Il a été démontré que la clozapine est une substance active antipsychotique différente des antipsychotiques classiques.

Dans les expériences pharmacologiques, le composé n'induit pas de catalepsie et n'inhibe pas le comportement stéréotypé induit par apomorphine ou amphétamine. La clozapine ne possède qu'une faible affinité inhibitrice pour les récepteurs dopaminergiques D1, D2, D3 et D5, mais elle exerce une forte activité bloquante du récepteur D4.

Effets pharmacodynamiques

La clozapine a de puissants effets anti-alpha-adrénergique, anticholinergique, antihistaminique et inhibiteur de la réaction d'éveil. Il a également été démontré que la clozapine possède des propriétés antisérotoninergiques.

Efficacité et sécurité clinique

D'un point de vue clinique, la clozapine génère une sédation rapide et marquée et produit des effets antipsychotiques chez les patients schizophrènes résistants à d'autres traitements médicamenteux. Dans de tels cas, la clozapine s'est avérée efficace en termes de soulagement des symptômes schizophrènes positifs et négatifs, principalement dans des études à court terme. Dans une étude clinique ouverte impliquant 319 patients résistants au traitement et traités pendant 12 mois, on a observé une amélioration cliniquement significative chez 37% des patients au cours de la première semaine de traitement et chez 44% de patients

supplémentaires après 12 mois. Cette amélioration était définie comme une baisse d'environ 20% par rapport aux valeurs de départ du score sur l'échelle abrégée d'appréciation psychiatrique. En outre, on a décrit une amélioration au niveau de certains aspects du dysfonctionnement cognitif.

Par rapport aux antipsychotiques classiques, la clozapine produit moins de réactions extrapyramidales majeures telles que dystonie aiguë, effets secondaires pseudo-parkinsoniens et acathisie. Contrairement aux antipsychotiques classiques, la clozapine produit moins, voire pas du tout d'élévation des taux de prolactine, évitant ainsi les effets indésirables tels que gynécomastie, aménorrhée, galactorrhée et impuissance.

La clozapine engendre un effet indésirable potentiellement sévère: la granulocytopenie et l'agranulocytose, dont l'incidence est estimée à 3% et 0,7%, respectivement. Compte tenu de ce risque, l'utilisation de clozapine doit être limitée aux patients résistants au traitement ou aux patients atteints de psychose dans le cadre de la maladie de Parkinson lorsque les autres stratégies thérapeutiques ont échoué (voir rubrique 4.1), et chez qui il est possible de procéder à des examens hématologiques réguliers (voir rubriques 4.4 et 4.8).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de la clozapine administrée per os est de 90 à 95%. Ni la vitesse ni l'importance de l'absorption ne sont influencées par la nourriture.

La clozapine est soumise à un métabolisme de premier passage modéré avec, à la clé, une biodisponibilité absolue de 50 à 60%.

Distribution

A l'état d'équilibre, lorsque le médicament est administré deux fois par jour, les concentrations sanguines maximales sont atteintes en moyenne après 2,1 heures (intervalle de 0,4 à 4,2 heures), et le volume de distribution est de 1,6 l/kg. La clozapine se lie pour environ 95% aux protéines plasmatiques.

Biotransformation/Métabolisme

La clozapine est quasi complètement métabolisée avant son excrétion par le CYP 1A2 et le CYP 3A4, et dans une certaine mesure par le CYP 2C19 et le CYP 2D6. Parmi les principaux métabolites, seul le métabolite desméthyl s'est révélé actif. Ses effets pharmacologiques ressemblent à ceux de la clozapine, mais ils sont considérablement plus faibles et de courte durée.

Élimination

Son élimination est biphasique, avec une demi-vie terminale moyenne de 12 heures (intervalle: de 6 à 26 heures). Après administration de doses uniques de 75 mg, la demi-vie terminale moyenne était de 7,9 heures; elle grimpait à 14,2 heures lorsque l'état d'équilibre était atteint par l'administration de doses journalières de 75 mg pendant au moins 7 jours.

Seules des quantités-traces de clozapine inchangée sont détectés dans l'urine et dans les selles, quelque 50% de la dose administrée étant excrétés sous la forme de métabolites dans l'urine et 30% dans les selles.

Linéarité/non-linéarité

Des augmentations posologiques de 37,5 mg à 75 mg et 150 mg deux fois par jour se sont traduites, à l'équilibre, par des augmentations linéairement proportionnelles à la dose de l'aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) et des concentrations plasmatiques maximales et minimales.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme (pour la toxicité des fonctions de reproduction, voir rubrique 4.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Silice colloïdale anhydre
Laurylsulfate de sodium
Povidone (K25)
Cellulose microcristalline
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Stéarate de magnésium

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Plaquettes :

PVC/aluminium: 3 ans.

PP/aluminium: 4 ans.

Uniquement pour Clozapine 25 mg & 100 mg comprimés :

flacons HDPE : 3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont conditionnés en plaquettes en PVC/aluminium ou PP/ aluminium ou sont conditionnés en un flacon en PEHD avec un capuchon en PP et continus dans une boîte en carton.

Présentations:

25 mg comprimés

Plaquettes : 20, 28, 30, 40, 50, 84, 98, 100, 10 x 50, 100 x 50 comprimés

10 x 50 et 100 x 50 comprimés: réservé à l'usage hospitalier et dans les pharmacies travaillant avec le système automatisé de distribution de médicaments.

Flacon : (réservé à l'usage hospitalier et dans les pharmacies travaillant avec le système automatisé de distribution de médicaments.) : 250, 500 comprimés.

50 mg comprimés

Plaquettes : 20, 28, 30, 40, 50, 84, 98, 100, 10 x 50, 100 x 50 comprimés.

10 x 50 et 100 x 50 comprimés: réservé à l'usage hospitalier et dans les pharmacies travaillant avec le système automatisé de distribution de médicaments.

100 mg comprimés

Plaquettes : 20, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 98, 100, 10 x 50, 100 x 50 comprimés

10 x 50 et 100 x 50 comprimés: réservé à l'usage hospitalier et dans les pharmacies travaillant avec le système automatisé de distribution de médicaments.

Flacon : (réservé à l'usage hospitalier et dans les pharmacies travaillant avec le système automatisé de distribution de médicaments.): 250, 500 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Clozapine Sandoz 25 mg (plaquette en PP/aluminium) :	BE267811
Clozapine Sandoz 25 mg (plaquette en PVC/ aluminium) :	BE267827
Clozapine Sandoz 25 mg (flacon HDPE) :	BE434104

Clozapine Sandoz 50 mg (plaquette en PP/ aluminium) :	BE267793
Clozapine Sandoz 50 mg (plaquette en PVC/ aluminium) :	BE267802

Clozapine Sandoz 100 mg (plaquette en PP/ aluminium) :	BE267775
Clozapine Sandoz 100 mg (plaquette en PVC/ aluminium) :	BE267784
Clozapine Sandoz 100 mg (flacon HDPE) :	BE434113

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :	13 juillet 2004
Date de dernier renouvellement:	12 mars 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 06/2020