RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Leponex peut provoquer une agranulocytose. Son utilisation doit se limiter aux patients :

- **atteints de schizophrénie qui ne répondent pas ou qui sont intolérants aux médicaments antipsychotiques,**
- **aux patients parkinsoniens présentant des troubles psychotiques lorsque d'autres stratégies thérapeutiques ont échoué (voir rubrique 4.1),**
- **qui, initialement, présentent une numération des neutrophiles normale [nombre absolu de polynucléraires neutrophiles PNN] ≥ 1500/mm^3 (1,5 x 10^9/l) pour la population générale et ≥ 1000 mm^3 (1,0 x 10^9/l) chez les patients présentant une neutropénie bénigne ethnique confirmée (NBE) et**
- **chez lesquels le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) pourra être déterminé régulièrement aux intervalles suivants: une fois par semaine pendant les 18 premières semaines de traitement, puis une fois par mois pendant les 34 semaines suivantes (c'est-à-dire jusqu'à la fin de la première année de traitement). Après 12 mois, en l'absence d'épisodes de neutropénie au cours de la première année, la fréquence de la surveillance des PNN devrait être réduite à une fois toutes les 12 semaines. Après 24 mois, la numération absolue des PNN doit être effectuée une fois par an, à condition qu'il n'y ait pas eu d'épisodes de neutropénie au cours des deux années précédentes. En cas de neutropénie légère en cours de traitement, qui a ensuite été stabilisée et/ou normalisée, la surveillance des PNN doit être assurée une fois par mois tout au long du traitement. Une numération absolue des PNN doit immédiatement être effectuée en cas de signes ou symptômes d'infection (tels que fièvre, mal de gorge, aphtes buccaux ou ulcères de la gorge). Il convient d'envisager une numération absolue des PNN supplémentaire chez les patients plus âgés ainsi qu'après l'ajout d'acide valproïque à la clozapine, en particulier pendant la période d'instauration. (voir rubriques 4.4 et 4.5)**

Les médecins prescripteurs doivent respecter strictement les mesures de sécurité requises. À chaque consultation, il convient de rappeler aux patients traités par Leponex 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, comme une fièvre ou une angine, et aux autres signes d'infection, qui peuvent être révélateurs d'une neutropénie (voir rubrique 4.4).

Leponex doit être délivré sous contrôle médical strict, en accord avec les recommandations officielles (voir rubrique 4.4).

<u>Myocardite</u>
Clozapine est associé 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 à 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 inexpliquée, 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 Leponex 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

Leponex 200 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 200 mg de clozapine.

Excipients à effet notoire:
contient 365 mg de lactose par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Un comprimé jaune pâle, rond, biconvexe, portant une rainure de cassure en croix sur les deux faces et l'inscription "V C 7" sur une des faces.
Diamètre: environ 13 mm

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Leponex est indiqué chez les adultes pour le traitement de :

Schizophrénie résistante au traitement
Leponex est indiqué chez les patients schizophrènes résistants au traitement et chez les patients schizophrènes présentant des effets indésirables neurologiques sévères et impossibles à traiter avec les autres agents antipsychotiques, y compris des antipsychotiques atypiques.

Une résistance au traitement se définit comme un manque d'amélioration clinique satisfaisante, malgré l'utilisation de doses adéquates d'au moins deux antipsychotiques différents, incluant les antipsychotiques atypiques, prescrits pendant une durée adéquate.

Psychose au cours d'une maladie de Parkinson
Leponex est également indiqué dans les troubles psychotiques survenant au cours 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 à prises réparties sont nécessaires pour minimiser les risques d'hypotension, de convulsions et de sédation.

L'instauration du traitement par Leponex doit être réservée aux patients ayant un nombre absolu de PNN ≥ 1500/mm^3 (1,5 x 10^9/l), situés dans des limites normales normalisées.

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

Passage d'un précédent antipsychotique à Leponex
Il est généralement recommandé de ne pas utiliser Leponex en association avec d'autres antipsychotiques. Lorsqu'un traitement par Leponex doit être instauré chez un patient sous traitement antipsychotique oral, il est recommandé d'arrêter d'abord progressivement l'autre agent antipsychotique.

Les posologies suivantes sont recommandées. Pour les doses non réalisables avec ce dosage, il existe d'autres dosages de ce médicament.

Patients schizophrènes résistants au traitement

Instauration du traitement
12,5 mg une ou deux fois le premier jour, suivis de 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, jusqu'à 300 mg par jour en 2 à 3 semaines. Si nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée par la suite, par paliers de 50 à 100 mg, à raison de deux fois par semaine, ou mieux encore, une fois par semaine.

Marge posologique
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 requérir 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. Il convient néanmoins de garder à l'esprit la possibilité d'une augmentation des réactions indésirables (en particulier la survenue de crises épileptiques) lorsque la posologie utilisée dépasse 450 mg/jour.

Posologie d'entretien
Après l'obtention du bénéfice thérapeutique maximal, de nombreux patients peuvent se maintenir de manière efficace à des doses plus faibles. 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 Leponex, 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 en observation étroite dans l'éventualité d'une survenue de réactions de sevrage (voir rubrique 4.4).

Reprise du traitement après une interruption
Chez les patients dont la dernière prise de Leponex remonte à 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 doit se faire avec une extrême prudence.

Troubles psychotiques survenant au cours de la maladie de Parkinson, en cas d'échec du traitement standard

Instauration du traitement
La dose initiale ne doit pas dépasser 12,5 mg/jour, à prendre le soir. Les augmentations ultérieures de la dose doivent s'effectuer par paliers de 12,5 mg, avec un maximum de deux augmentations par semaine, jusqu'à l'obtention d'un maximum de 50 mg, 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.

Marge posologique
La dose efficace moyenne se situe généralement entre 25 et 37,5 mg par jour. Si 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 qu'exceptionnellement, et la dose maximum de 100 mg par jour ne doit jamais être dépassée.

Les incrémentations posologiques 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.

Posologie d'entretien
En cas de rémission complète des symptômes psychotiques pendant au moins 2 semaines, il est possible d'augmenter le médicament antiparkinsonien, si cela s'avère indiqué sur la base de l'état moteur. Si cette approche entraîne la récidive des symptômes psychotiques, la posologie de Leponex 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 récidive rapide des symptômes.

Populations particulières

Insuffisance hépatique
Les patients présentant une insuffisance hépatique doivent recevoir Leponex 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 Leponex chez les enfants et les adolescents de moins de 16 ans n'ont pas été établies. Le médicament ne doit pas être utilisé dans cette catégorie d'âge tant qu'on ne dispose pas de données complémentaires.

Patients âgés de 60 ans et plus
Il est recommandé d'initier le traitement à une posologie particulièrement faible (12,5 mg en une prise le premier jour), avec une augmentation ultérieure de la dose par des paliers limités à 25 mg par jour.

Mode d'administration
Leponex est utilisé par voie orale. Pour les doses non réalisables avec ce dosage, il existe d'autres dosages de ce médicament.

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 idiosyncrasique (à l'exception de granulocytopénie/agranulocytose découlant d'une chimiothérapie antérieure).
- Antécédents d'agranulocytose induite par Leponex.
- Le traitement par Leponex ne doit pas être initié en concomitance avec des substances connues pour leur potentiel substantiel à causer une agranulocytose ; l'utilisation simultanée d'antipsychotiques à effet retard doit être déconseillée.
- Trouble de la fonction médullaire.
- Épilepsie non contrôlée.
- Psychose alcoolique ou autres psychoses toxiques, intoxication médicamenteuse, états comateux.
- Collapsus cardiovasculaire et/ou dépression du SNC de toute cause.
- 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

Réactions indésirables cutanées sévères
Des cas de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et syndrome systémique (DRESS), pouvant engager le pronostic vital ou être fatals, ont été rapportés en lien avec la clozapine (voir rubrique 4.8).
Il convient d'informer les patients des signes et symptômes du syndrome de DRESS et de les surveiller étroitement. Si des signes et symptômes évocateurs de cette réaction apparaissent, la prise de clozapine doit être immédiatement arrêtée et un autre traitement doit être envisagé (selon les besoins).
Si le patient a développé un syndrome de DRESS lors de l'utilisation de la clozapine, le traitement par clozapine ne doit plus jamais être réinstauré chez ce patient.

Agranulocytose

Le traitement par Leponex peut entraîner une agranulocytose. L'incidence de l'agranulocytose et le taux de mortalité chez les sujets développant une agranulocytose ont fortement diminué depuis l'institution d'une surveillance régulière du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN). Les mesures de précaution décrites ci-après sont par conséquent obligatoires et doivent être réalisées conformément aux recommandations officielles.

En raison des risques associés à Leponex, l'emploi de ce médicament est limité aux patients pour lesquels le traitement est indiqué comme mentionné à la rubrique 4.1 et:

- qui ont initialement une numération des neutrophiles normale [nombre absolu de polynucléraires neutrophiles PNN] ≥ 1500/mm^3 (1,5 x 10^9/l) pour la population générale et ≥ 1000 mm^3 (1,0 x 10^9/l) chez les patients présentant une neutropénie bénigne ethnique confirmé (NBE)] et
- chez lesquels les nombres absolus de PNN pourront être déterminés régulièrement, c'est-à-dire: une fois par semaine pendant les 18 premières semaines, puis tous les mois pendant les 34 semaines suivantes. Après 12 mois, en l'absence d'épisodes de neutropénie au cours de la première année, la fréquence de la surveillance des PNN devrait être réduite à une fois toutes les 12 semaines. Après 24 mois, en l'absence d'épisodes de neutropénie au cours des deux années précédentes, la numération absolue des PNN doit être effectuée uniquement une fois par an. En cas de neutropénie légère en cours de traitement, qui a ensuite été stabilisée et/ou résolue, la surveillance des PNN doit être assurée une fois par mois tout au long du traitement.

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 inclure un ECG. Ces patients ne seront traités que si les bénéfices attendus l'emportent clairement sur les risques (voir rubrique 4.3). Le médecin traitant doit envisager de réaliser un ECG avant le traitement.

Le médecin prescripteur doit respecter strictement 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.

L'arrêt immédiat de Leponex est impératif si le nombre absolu de PNN baisse à moins de 1000/mm^3 (1,0 x 10^9/l) à quelque moment que ce soit durant un traitement par Leponex. Les patients chez lesquels Leponex a été arrêté suite à une baisse en PNN ne devront jamais être réexposés à Leponex.

Lors de chaque consultation, le patient qui reçoit Leponex doit être invité à contacter immédiatement son médecin traitant si un type quelconque d'infection commence à se développer. Une attention particulière sera 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 dans l'avenir.

Les patients avec des antécédents d'atteinte primitive de la moelle osseuse ne peuvent être traités que si le bénéfice du traitement l'emporte sur le risque. Ils doivent être attentivement examinés par un hématologue avant l'instauration de Leponex.

Les patients présentant une neutropénie bénigne ethnique (NBE) doivent faire l'objet d'une attention particulière et ne pourront être mis sous traitement par Leponex qu'avec l'accord d'un hématologue (voir rubrique « Patients présentant une neutropénie bénigne ethnique (NBE) »).

Surveillance des nombres de leucocytes et du nombre absolu de neutrophiles (PNN)
Une numération des neutrophiles doit être effectuée dans les 10 jours précédant l'instauration du traitement Leponex pour s'assurer que seuls des patients ayant un nombre absolu de PNN > 1500/mm^3 (1,5 x 10^9/l) recevront le médicament. Après le début du traitement par Leponex, le nombre absolu de PNN doit être contrôlé une fois par semaine pendant les 18 premières semaines puis tous les mois pendant les 34 semaines suivantes. Après 12 mois, en l'absence d'épisodes de neutropénie au cours de la première année, la fréquence de la surveillance des PNN devrait être réduite à une fois toutes les 12 semaines. Après 24 mois, en l'absence d'épisodes de neutropénie au cours des deux années précédentes, la numération absolue des PNN doit être effectuée uniquement une fois par an. En cas de neutropénie légère en cours de traitement, qui a ensuite été stabilisée et/ou résolue, la surveillance des PNN doit être assurée une fois par mois tout au long du traitement.

Cette surveillance doit être poursuivie tout au long du traitement, comme indiqué précédemment, et pendant les 4 semaines après l'arrêt complet de Leponex ou jusqu'à une normalisation hématologique (voir ci-dessous «Baisse du nombre absolu de PNN»). À chaque consultation, il convient de rappeler aux patients qu'ils doivent contacter immédiatement leur médecin traitant dès l'apparition d'une infection quelle qu'elle soit, de fièvre, d'angine ou d'autres symptômes pseudo-grippaux. Une numération des neutrophiles doit être réalisée immédiatement en cas de survenue de tout signe ou symptôme d'infection.

Baisse des nombres absolus de PNN
Si, au cours du traitement par Leponex, le nombre absolu de PNN tombe entre 1500/mm^3 (1,5 x 10^9/l) et 1000/mm^3 (1,0 x 10^9/l), des évaluations hématologiques doivent être effectuées au moins deux fois par semaine jusqu'à ce que le nombre absolu de PNN se stabilise entre 1000 et 1500/mm^3 (1,0-1,5x10^9/l), ou plus. Après stabilisation et/ou normalisation, la surveillance des PNN doit être effectuée une fois par mois tout au long du traitement.

L'arrêt immédiat du traitement par Leponex est impératif si le nombre absolu de PNN baisse à moins de 1000/mm^3 (1,0 x 10^9/l) à quelque moment que ce soit durant un traitement par Leponex.Il convient alors d'effectuer des numérations des neutrophiles quotidiennes et de surveiller étroitement le patient à la recherche de symptômes pseudo-grippaux ou d'autres symptômes évocateurs d'infection. Il est conseillé de confirmer les valeurs hématologiques en réalisant deux numérations formules sanguines deux jours consécutifs; cependant, le traitement par Leponex doit être arrêté après la première numération.

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

Tableau 1. Mesures à prendre avec Leponex en fonction des valeurs de la numération absolue des PNN pour la population générale

Numération des neutrophiles PNN /mm^3 (/l)	**Conduite à tenir**
≥ 1500 (≥ 1,5x10^9)	Continuer le traitement par Leponex
1000 - 1500 (1,0x10^9 - 1,5x10^9)	Continuer le traitement par Leponex, et contrôler les valeurs de la numération absolue des PNN deux fois par semaine jusqu'à ce que les numérations se stabilisent ou augmentent puis tous les mois après la stabilisation et/ou la normalisation.
< 1000 (< 1,0x10^9)	Arrêter immédiatement le traitement par Leponex, contrôler les valeurs de la numération absolue des PNN tous les jours jusqu'à normalisation hématologique et surveiller les signes d'infection. Ne pas réexposer le patient.

Si, malgré l'arrêt de Leponex, le nombre absolu de PNN atteint moins de 1000/mm^3 (1,0 x 10^9/l), la prise en charge doit être assurée par un hématologue expérimenté.

Patients présentant une neutropénie bénigne ethnique (NBE)
Chez les patients présentant une NBE confirmée, le seuil ajusté du nombre absolu de PNN pour l'instauration ou la poursuite du traitement par clozapine est PNN ≥ 1000/mm^3 (1,0 × 10^9/l). Si le nombre absolu de PNN est compris entre 500 et 999/mm^3 (0,5–0,9×10^9/l), la numération doit être effectuée deux fois par semaine. L'administration de clozapine doit être interrompue si le nombre absolu de PNN tombe en dessous de 500/mm^3 (0,5 × 10^9/l).

Tableau 2. Mesures à prendre avec Leponex en fonction des valeurs de la numération absolue des PNN pour les patients atteints de neutropénie bénigne d'origine ethnique

PNN/mm3 (/l)	**Conduite à tenir**
≥ 1000 (≥ 1,0x10^9)	Continuer le traitement par Leponex
500-999 (0,5x10^9-0,9x10^9)	Continuer le traitement par Leponex et contrôler les valeurs de la numération absolue des PNN deux fois par semaine jusqu'à ce que les numérations se stabilisent ou augmentent puis tous les mois après la stabilisation et/ou la normalisation.
<500 (<0,5x10^9)	Arrêter immédiatement le traitement par Leponex, contrôler les valeurs de la numération absolue des PNN tous les jours jusqu'à normalisation hématologique et surveiller les signes d'infection. Ne pas réexposer le patient.

Arrêt du traitement pour des raisons hématologiques
Les patients chez lesquels Leponex a été arrêté à cause d'une baisse du nombre absolu des PNN (voir plus haut) ne doivent pas être réexposés à Leponex.

Les médecins prescripteurs sont encouragés à conserver tous les résultats sanguins de leurs patients et à prendre toutes les mesures nécessaires pour éviter qu'ils reçoivent accidentellement à nouveau un traitement par clozapine. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance hebdomadaire pendant 4 semaines en cas d'arrêt complet du traitement.
Arrêt du traitement pour d'autres raisons

Chez les patients qui ont été traités par Leponex pendant plus de deux ans n'ayant pas présenté une neutropénie et dont le traitement a été interrompu pour des causes autres que la neutropénie, il n'est pas nécessaire de réinstaurer la surveillance hebdomadaire initiale; à la place la fréquence utilisée avant l'interruption doit être reprise (c'est-à-dire les contrôles annuels), quelle que soit la durée de l'interruption. En cas d'arrêt complet du traitement, il n'est pas nécessaire de soumettre ces patients à la surveillance hebdomadaire pendant 4 semaines.
Chez les patients qui ont été traités par Leponex entre 18 semaines et 2 ans ou pendant plus de 2 ans ayant déjà présenté une neutropénie légère n'ayant pas entraîné d'interruption du traitement, ou chez les patients dont le traitement a été interrompu pendant plus de 3 jours mais moins de 4 semaines, les nombres absolus de PNN doivent être contrôlés une fois par semaine pendant 6 semaines supplémentaires. Si aucune anomalie hématologique n'est observée, les contrôles à intervalles n'excédant pas 4 semaines peuvent être repris.
Si le traitement par Leponex a été interrompu pendant 4 semaines ou plus, un contrôle hebdomadaire est requis pendant les 18 semaines suivant la reprise à posologie progressive du traitement (voir rubrique 4.2). En cas d'arrêt complet du traitement, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance hebdomadaire pendant 4 semaines.

Le tableau 3 ci-dessous résume la surveillance du nombre absolu de PNN interruption de Leponex.

Tableau 3. Surveillance du nombre absolu de PNN après reprise de la clozapine suite à une interruption du traitement pour d'autres raisons (non hématologiques)

Durée du traitement avant interruption	**Épisodes de neutropénie avant interruption**	**Durée de l'interruption**	**Surveillance du nombre absolu des PNN recommandée**
≥ deux ans	Non	Non pertinent	Fréquence avant interruption (c'est-à-dire contrôles annuels).
≥ deux ans	Oui	3 jours à < 4 semaines	Hebdomadaire pendant 6 semaines. Après cette période, en l'absence d'anomalie hématologique, effectuer des contrôles à des intervalles ne dépassant pas 4 semaines.
> 18 semaines – deux ans	Oui/Non	3 jours à < 4 semaines	
≥ deux ans	Oui	≥ 4 semaines	Une fois par semaine pendant les 18 semaines de traitement suivantes, puis une fois par mois; en outre, la dose doit être rétitrée.
> 18 semaines – deux ans	Oui/Non	≥ 4 semaines	

Autres précautions

Éosinophilie
En cas d'**éosinophilie**, il est recommandé d'arrêter Leponex si la numération des éosinophiles dépasse 3000/mm^3 (3,0x10^9/l) ; le traitement ne peut être redémarré qu'une fois la numération des éosinophiles repassée sous la barre des 1000/mm^3 (1,0x10^9/l).

Thrombocytopénie
En cas de **thrombocytopénie**, il est recommandé d'arrêter Leponex si la numération des plaquettes sanguines chute en deçà de 50 000/mm^3 (50x10^9/l).

Affections cardiovasculaires
Une **hypotension orthostatique**, avec ou sans syncope, peut survenir durant un traitement par Leponex. 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 d'autres agents psychotropes (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. C'est la raison pour laquelle il est indispensable de surveiller de près les patients qui débutent un traitement par Leponex. 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 Leponex 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 Leponex ; ces cas incluaient également des cas mortels. Il convient d'envisager la présence de myocardite ou de 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 inexpliquée, 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 Leponex sans délai et d'envoyer immédiatement le patient chez un cardiologue.

Les patients chez qui une cardiomyopathie est diagnostiquée alors qu'ils sont sous traitement par Leponex présentent un risque de développer une insuffisance mitrale. Des cas d'insuffisance mitrale ont été signalés dans des cas de cardiomyopathie liée au traitement par Leponex. Ces cas se présentaient sous la forme d'une insuffisance mitrale légère ou modérée à l'échocardiographie 2D (voir rubrique 4.8).

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

Infarctus du myocarde
Il y a eu après la commercialisation du produit des rapports faisant état d'**infarctus du myocarde**, y compris des cas d'issue fatale. L'évaluation de la causalité a été difficile dans la majorité de ces 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 de l'intervalle 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.

Effets indésirables cérébrovasculaires
Au cours d'études cliniques randomisées contrôlées par placebo réalisées avec certains neuroleptiques atypiques au sein d'une population atteinte de démence, on a observé un risque environ 3 fois plus élevé d'**effets indésirables vasculaires cérébraux**. On ignore le mécanisme de ce risque accru.
L'existence d'un risque accru ne peut être exclue pour les autres antipsychotiques ou les autres populations de patients. La clozapine doit s'utiliser prudemment chez les patients présentant des facteurs de risque pour les accidents vasculaires cérébraux.

Risque de thrombo-embolie
Étant donné que Leponex peut être associé à une **thrombo-embolie**, il faut éviter l'immobilisation des patients. Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été rapportés avec les médicaments antipsychotiques. Comme les patients traités par antipsychotiques présentent souvent 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 Leponex et des mesures préventives doivent être prises.

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

Effets anticholinergiques
Leponex 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**. Leponex a été associé – probablement en raison de ses propriétés anticholinergiques – à différents degrés de **trouble du péristaltisme intestinal**, allant de la **constipation** à l'**obstruction intestinale, au fécalome, à l'iléus paralytique, à l'appendicite, au mégacôlon et à l'infarctus/ischémie intestinal(e)** (voir rubrique 4.8). Dans de rares cas, ces états se sont avérés fatals. Une prudence particulière est de rigueur chez les patients qui prennent simultanément des médicaments 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 avec antécédents de colopathie ou d'intervention chirurgicale abdominale basse, car ces circonstances peuvent exacerber la situation. Il est vital de détecter et de traiter activement la constipation.

Fièvre
Au cours du traitement par Leponex, les patients peuvent présenter des **élévations transitoires de la température** à plus de 38 °C, particulièrement pendant les trois premières semaines de traitement. Cette fièvre est généralement bénigne. Occasionnellement, elle peut être associée à une diminution ou une augmentation du nombre absolu de PNN. Les patients fébriles doivent être évalués attentivement pour éliminer la possibilité d'une infection sous-jacente ou le développement d'une agranulocytose. En présence d'une fièvre élevée, l'éventualité d'un **syndrome malin des neuroleptiques** (SMN) doit être envisagée.

Si le diagnostic de SMN est confirmé, il convient d'arrêter immédiatement le traitement par Leponex et assurer une prise en charge médicale adaptée.

Chutes
Leponex peut provoquer des crises convulsives, de la somnolence, de l'hypotension orthostatique, une instabilité motrice et sensorielle, pouvant entraîner des chutes et, par conséquent, des fractures ou d'autres blessures. En présence de maladies, conditions ou médications susceptibles d'exacerber ces effets, les patients doivent faire l'objet d'une évaluation complète en termes de risque de chute lors de l'instauration du traitement antipsychotique, puis régulièrement en cas de traitement antipsychotique à long terme.

Modifications métaboliques
Les antipsychotiques atypiques, y compris Leponex, ont été associés à des modifications métaboliques susceptibles d'augmenter le risque cardiovasculaire/cérébrovasculaire. Ces modifications métaboliques peuvent comporter une hyperglycémie, une dyslipidémie et une prise 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 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. On n'a pas encore pu déterminer 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 sucré 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 sucré (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 en cas d'échec de la prise en charge médicale active de l'hyperglycémie.

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

Prise de poids
Une prise de poids a été observé avec l'utilisation d'antipsychotiques atypiques, y compris Leponex. Une surveillance clinique du poids est recommandée.

Effets de rebond de sevrage
On a rapporté des réactions aiguës de sevrage après 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 mis en observation attentive 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 avec troubles hépatiques préexistants stables peuvent prendre Leponex, mais ils doivent subir des tests réguliers de la fonction hépatique. Une exploration fonctionnelle hépatique doit être réalisée chez les patients développant des symptômes d'un possible **dysfonctionnement hépatique**, comme nausées, vomissements et/ou anorexie, en cours de traitement par Leponex.
Si l'élévation des valeurs est cliniquement pertinente (plus de 3 fois les limites supérieures de la normale) ou si des symptômes de jaunisse apparaissent, il convient d'arrêter le traitement par Leponex. Ce traitement peut ensuite être repris (voir « Réinstauration du traitement » sous la rubrique 4.2) une fois que les résultats des tests de la fonction hépatique sont revenus à la normale. Dans de tels cas, la fonction hépatique doit être étroitement surveillée après la réintroduction de Leponex.

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 Leponex et des cas de tachycardie (éventuellement soutenue) ont également été rapportés. Les patients âgés de 60 ans et plus, en particulier ceux dont la fonction cardiovasculaire est compromise, peuvent être plus sensibles à ces effets.

Les patients âgés de 60 ans et plus peuvent aussi être particulièrement sensibles aux effets anticholinergiques de Leponex, tels que rétention urinaire et constipation.

Mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence :
Les données de deux grandes études observationnelles ont montré que les personnes âgées démentes traitées avec des antipsychotiques présentent également un risque légèrement accru de décès par rapport à celles qui ne sont pas traitées. On ne dispose pas de données suffisantes pour donner une estimation fiable de l'importance précise du risque, et on ne connaît pas la cause de l'augmentation du risque.
Leponex n'est pas approuvé pour le traitement des troubles de comportement liés à la démence.

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.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées
Les substances connues pour leur potentiel considérable à inhiber la fonction médullaire ne doivent pas être prises simultanément avec Leponex (voir rubrique 4.3).

Les antipsychotiques à effet retard (qui ont un potentiel myélosuppresseur) ne doivent pas être administrés en même temps que Leponex, car il n'est pas possible de les éliminer rapidement de l'organisme si la situation clinique le nécessitait, par exemple en cas de neutropénie (voir rubrique 4.3).

La consommation d'alcool doit être évitée pendant le traitement par Leponex, car il peut potentialiser l'effet sédatif.

Précautions incluant un ajustement posologique
Leponex est susceptible de potentialiser les effets centraux des neurodépresseurs tels que narcotiques, antihistaminiques et benzodiazépines. La prudence est de mise lorsqu'on instaure le traitement par Leponex chez des patients qui reçoivent une benzodiazépine ou tout autre 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.
En raison de la possibilité d'effets additifs, la prudence est indispensable lors de l'administration concomitante de substances exerçant des effets anticholinergiques, hypotenseurs ou dépresseurs respiratoires.

En raison de ses propriétés anti-alpha-adrénergiques, Leponex est susceptible de modérer l'effet hypertenseur de la norépinéphrine ou d'autres agents essentiellement alpha-adrénergiques, et d'inverser l'effet hypertenseur de l'épinéphrine.

L'administration concomitante de substances connues pour leur capacité à inhiber l'activité de certaines isoenzymes du cytochrome P450 peut augmenter les concentrations de clozapine et nécessiter une réduction de la dose de clozapine afin de prévenir l'apparition d'effets indésirables. Ceci est encore plus important pour les inhibiteurs du CYP1A2, 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 CYP2D6. Dès lors, les interactions pharmacocinétiques majeures avec la clozapine sont moins probables. De la même manière, les interactions pharmacocinétiques avec les inhibiteurs du CYP3A4 tels que les antimycosiques azolés, la cimétidine, l'érythromycine et les inhibiteurs de la protéase sont peu probables, bien que quelques cas aient été rapportés. Les contraceptifs hormonaux (incluant les associations d'œstrogène et de progestérone ou la progestérone seule) sont des inhibiteurs du CYP1A2, du CYP3A4 et du CYP2C19. En conséquence, l'instauration ou l'arrêt d'un traitement par contraceptifs hormonaux pourra nécessiter d'ajuster la dose de clozapine en fonction des besoins médicaux individuels. 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 augmenter en cas de sevrage tabagique soudain, 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 été totalement élucidée.

L'administration concomitante de substances connues pour induire l'activité d'enzymes du cytochrome P450 peut faire baisser les concentrations plasmatiques de la clozapine, entraînant une diminution de son efficacité.

Les substances connues pour induire l'activité des enzymes du cytochrome P450 et pour lesquelles 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 substances.

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

Des cas rares, mais graves, de crises comitiales, dont certaines sont apparues chez des patients non épileptiques, et des cas isolés de délire observés après la coadministration de Leponex et d'acide valproïque, ont été signalés. Ces effets sont peut-être imputables à une interaction pharmacodynamique, dont le mécanisme n'a pas encore été déterminé.

Le traitement concomitant par clozapine et acide valproïque peut augmenter le risque de neutropénie et de myocardite induite par la clozapine. Si l'utilisation concomitante de clozapine et d'acide valproïque est nécessaire, une surveillance minutieuse doit impérativement être instaurée.

La prudence est de rigueur chez les patients qui suivent un traitement concomitant impliquant d'autres substances qui inhibent ou induisent les isoenzymes du cytochrome P450. À 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 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 ou pour induire un déséquilibre électrolytique.

Un aperçu des principales interactions médicamenteuses avec Leponex est donné au Tableau 4 ci-dessous. Cette liste n'est pas exhaustive.

Tableau 4 : Les interactions médicamenteuses les plus courantes avec Leponex

Médicament	**Interactions**	**Commentaire**
Myélosuppresseurs (par ex. carbamazépine, chloramphénicol), sulfamides (par ex. cotrimoxazole), analgésiques pyrazolés (par ex. phénylbutazone), pénicillamine, agents cytotoxiques et injections retard d'antipsychotiques	Augmentation du risque et/ou de la sévérité de l'activité myélosuppressive	Leponex **ne doit pas être utilisé** simultanément avec d'autres agents connus pour leur capacité à inhiber la fonction 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 le cas soit rare, la prudence est conseillée en cas d'utilisation simultanée. Les cas rapportés suggèrent que la détresse et le collapsus respiratoires sont plus probables en début

		d'association ou lorsque Leponex est ajouté à un schéma établi comprenant une benzodiazépine.
Anticholinergiques	Leponex potentialise l'action de ces produits via une activité anticholinergique additive	Mettre les patients en observation, à la recherche d'effets secondaires anticholinergiques, par ex. constipation, en particulier lorsqu'ils les utilisent pour corriger une hypersalivation.
Antihypertenseurs	Leponex peut potentialiser les effets hypotenseurs de ces produits en raison de ses effets antagonistes sympathomimétiques	La prudence est conseillée si Leponex est utilisé 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	Augmentation des effets centraux. Neurodépression supplémentaire et interférence des prestations cognitives et motrices en cas d'utilisation concomitante avec ces substances.	La prudence est conseillée si Leponex s'utilise en même temps que d'autres substances agissant sur le SNC. Informer les patients des possibles effets sédatifs additifs et leur interdire de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.
Substances à forte liaison protéique (par ex. warfarine et digoxine)	Leponex peut augmenter la concentration plasmatique de ces substances en raison d'un déplacement des protéines plasmatiques	Les patients doivent être surveillés à la recherche de l'apparition d'effets indésirables associés à ces substances, et la posologie de la substance à forte liaison protéique doit être ajustée si nécessaire.
Phénytoïne	L'ajout de phénytoïne à un schéma impliquant Leponex peut engendrer une baisse des concentrations plasmatiques de clozapine.	Si la phénytoïne est indispensable, le patient doit être étroitement surveillé en vue 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.
Substances induisant le CYP1A2 (par ex. oméprazole)	L'utilisation concomitante pourrait faire baisser les concentrations de clozapine	Il faut envisager la possibilité d'une diminution de l'efficacité de la clozapine.
Substances inhibant le CYP1A2 par ex.,	L'utilisation concomitante	Possibilité d'augmentation des

fluvoxamine, caféine, ciprofloxacine, pérazine ou contraceptifs hormonaux (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	pourrait accroître les concentrations de clozapine	effets indésirables. La prudence est également requise lors de l'arrêt de médicaments concomitants qui inhibent le CYP1A2 ou le CYP3A4 parce qu'il pourrait y avoir une diminution des concentrations de clozapine. L'effet de l'inhibition du CYP2C19 pourra être minime.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Les données cliniques disponibles sur les grossesses exposées à la clozapine sont limitées. Les études effectuées chez l'animal n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects en ce qui concerne la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Il convient donc d'être prudent au moment de la prescription aux femmes enceintes.

Les nouveau-nés exposés à des antipsychotiques (y compris Leponex) pendant le troisième trimestre de la grossesse risquent de présenter des effets indésirables, notamment des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage dont la sévérité et la durée peuvent varier après l'accouchement. Il y a eu des rapports d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire ou de trouble alimentaire. Par conséquent, les nouveau-nés seront surveillés attentivement.

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 Leponex ne doivent pas allaiter.

Fertilité
Les données limitées disponibles concernant les effets de la clozapine sur la fertilité humaine ne sont pas concluantes. Chez des rats mâles et femelles, la clozapine n'a pas affecté la fertilité lorsqu'elle a été administrée à une dose allant jusqu'à 40 mg/kg, ce qui correspond à une dose équivalente de 6,4 mg/kg chez l'homme, soit environ un tiers de la dose maximale autorisée pour l'adulte chez l'homme.

Femmes en âge de procréer
Il se peut qu'on observe un retour à des menstruations normales suite au passage d'autres antipsychotiques à Leponex. 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

Étant donné la capacité de Leponex à provoquer une sédation et à abaisser le seuil épileptogène, il convient d'éviter les activités telles que la conduite d'un véhicule ou la manipulation de machines, particulièrement au cours des premières semaines de traitement.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
La plupart des effets secondaires de la clozapine sont prévisibles de ses propriétés pharmacologiques. Une exception importante est la propension à induire une agranulocytose (voir rubrique 4.4). Étant donné ce risque, son utilisation doit se limiter à la schizophrénie résistante au traitement et à la psychose survenant au cours de la maladie de Parkinson, dans les cas où le traitement standard a échoué. Bien que le contrôle hématologique constitue une part fondamentale du schéma thérapeutique des patients sous clozapine, les médecins doivent rester attentifs à d'autres effets indésirables rares, mais sévères, ne pouvant être diagnostiqués à un stade précoce que moyennant une observation attentive et un interrogatoire du patient de manière à 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 des 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.

Systèmes sanguin et lymphatique
Le développement d'une granulopénie ou d'une agranulocytose est un risque inhérent au traitement par Leponex. Bien qu'elle soit généralement réversible à l'arrêt du traitement, l'agranulocytose peut entraîner une septicémie et se révéler fatale. Comme il est indispensable de cesser immédiatement la prise du médicament pour éviter le développement d'une agranulocytose menaçant le pronostic vital, la surveillance de la numération absolue des PNN est obligatoire (voir rubrique 4.4). Le Tableau 5 ci-dessous résume l'incidence estimée de l'agranulocytose pour chaque période de traitement par Leponex.

Tableau 5 : Incidence estimée de l'agranulocytose[1]

Période de traitement	**Incidence de l'agranulocytose pour 100 000 semaines-personnes[2] d'observation**
Semaines 0-18	32,0
Semaines 19-52	2,3
Semaines 53 et suivantes	1,8

[1] Selon les données du registre du Royaume-Uni (UK Clozaril Patient Monitoring Service lifetime registry) entre 1989 et 2001.
[2] L'unité « temps-personne » est la somme des périodes individuelles de temps pendant lesquelles les patients du registre ont été exposés à Leponex avant de présenter une agranulocytose. Par exemple, 100 000 semaines-personnes peut correspondre à 1000 patients qui étaient dans le registre pendant 100 semaines (1000*100 = 100.000) ou chez 200 patients qui étaient dans le registre pendant 500 semaines (200*500 = 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 de rares cas de troubles de la tolérance au glucose et/ou de développement ou d'exacerbation d'un diabète sucré durant le traitement par clozapine. Très rarement, on a rapporté une hyperglycémie sévère, entraînant parfois une acidocétose/un coma hyperosmolaire, chez des patients sous Leponex sans antécédents d'hyperglycémie. Chez la majorité des patients, les taux de glucose revenaient à la normale après l'arrêt du traitement par Leponex, 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 insulinodépendant, une hyperglycémie a également été constatée chez des patients sans facteur de risque connu (voir rubrique 4.4).

Affections du système nerveux
Les réactions indésirables très fréquentes incluent somnolence/sédation et vertiges.

Leponex peut provoquer des modifications de l'EEG, y compris l'occurrence de complexes pointe-onde. Elle abaisse le seuil épileptogène 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.
On évitera la carbamazépine en raison de son potentiel myélodépresseur, et on envisagera la possibilité d'une interaction pharmacocinétique si l'on utilise d'autres antiépileptiques. Dans de rares cas, les patients traités par Leponex peuvent présenter un délire.

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

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 Leponex des cas de collapsus cardiovasculaire résultant d'une hypotension sévère, spécifiquement en association avec une augmentation aggressive de la dose, avec parfois de graves conséquences telles qu'arrêt cardiaque ou pulmonaire.

Une minorité de patients traités par Leponex 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 Leponex. 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.

Des cas isolés d'arythmies cardiaques, de péricardite/épanchement péricardique et de myocardite ont été rapportés, dont certains ont eu une issue fatale. La majorité des cas de myocardite se sont produits au cours des 2 premiers mois suivant l'initiation du traitement par Leponex. En règle générale, la cardiomyopathie survenait plus tard dans le traitement.

Une éosinophilie a été rapportée en association avec certains cas de myocardite (environ 14 %) et de péricardite/épanchement péricardique. On ignore cependant si l'éosinophilie est un facteur prédictif fiable de cardite.
Les signes et symptômes de myocardite ou de cardiomyopathie incluent tachycardie persistante au repos, palpitations, arythmies, douleurs thoraciques et autres signes et symptômes d'insuffisance cardiaque (par ex. fatigue inexpliquée, dyspnée, tachypnée), ou

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 inexpliqué est connu parmi les patients psychiatriques sous traitement antipsychotique conventionnel, mais aussi parmi les patients psychiatriques non traités. Ce type de décès a été rapporté très rarement chez les patients sous Leponex.

Affections vasculaires
On a rapporté de rares cas de thrombo-embolie.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Une dépression ou un arrêt respiratoire se sont produits dans de très rares cas, avec ou sans collapsus circulatoire (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Affections gastro-intestinales
Constipation et hypersalivation ont été observées très fréquemment. Nausées et vomissements ont été rapportés fréquemment. Un iléus peut se produire dans de très rares cas (voir rubrique 4.4). Le traitement par Leponex 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 sous l'effet d'un surdosage aigu.

Affections hépatobiliaires
Des élévations asymptomatiques et passagères des enzymes hépatiques et, rarement, une hépatite et un ictère cholostatique sont possibles. On a rapporté des cas très rares de nécrose hépatique fulminante. S'il se développe une jaunisse, Leponex doit être arrêté (voir rubrique 4.4). Dans de rares cas, on a rapporté une pancréatite aiguë.

Affections du rein
On a rapporté des cas isolés de néphrite interstitielle aiguë en association avec Leponex.

Affections des organes de reproduction et du sein
On a rapporté des cas très rares de priapisme.

Troubles généraux
On a rapporté des cas de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) chez des patients sous Leponex seul ou en association avec du lithium ou d'autres médicaments 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 6) résume les effets indésirables accumulés sur la base des cas rapportés spontanément et durant les études cliniques.

Tableau 6 : 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 (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), rare (≥1/10 000, <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 :	Septicémie*
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	
Fréquence Indéterminée:	Cancers hématologiques
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 symptômes systémiques (syndrome DRESS)*
Affections endocriniennes	
Fréquence indéterminée:	Pseudo-phéochromocytome*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent :	Prise de poids
Rare :	Diabète sucré, intolérance au glucose, obésité*
Très rare :	Coma hyperosmolaire, acidocétose, hyperglycémie sévère, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie
Affections psychiatriques :	
Fréquent :	Dysarthrie
Peu fréquent :	Dysphémie
Rare :	Agitation, nervosité
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	Somnolence/sédation, vertiges
Fréquent :	Crises épileptiques/convulsions/secousses myocloniques, symptômes extrapyramidaux, akathisie, tremblement, rigidité, céphalées
Peu fréquent :	Syndrome malin des neuroleptiques
Rare :	Confusion, délire
Très rare :	Dyskinésie tardive, symptômes obsessionnels compulsifs
Fréquence indéterminée :	Syndrome cholinergique (après arrêt brutal)*, modifications EEG*, pleurothotonos*, syndrome des jambes sans repos*
Affections oculaires	
Fréquent :	Vision floue
Affections cardiaques	
Très fréquent :	Tachycardie
Fréquent :	Altérations de l'ECG
Rare :	Collapsus cardiovasculaire, arythmies, 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 induite par la clozapine*
Affections vasculaires	
Fréquent :	Syncope, hypotension orthostatique, hypertension
Rare :	Thrombo-embolie

Fréquence indéterminée :	Hypotension*, thrombo-embolie veineuse
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare :	Aspiration de nourriture ingérée, pneumonie et infection respiratoire inférieure pouvant être fatale, syndrome d'apnées du sommeil*
Très rare :	Détresse / arrêt respiratoire
Fréquence indéterminée :	Epanchement pleural*, congestion nasale*
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Constipation, hypersalivation
Fréquent :	Nausées, vomissements, anorexie, bouche sèche
Rare :	Dysphagie
Très rare :	Obstruction intestinale/iléus paralytique/impaction fécale, augmentation de volume des parotides
Fréquence indéterminée :	Mégacôlon *,**, infarctus/ischémie intestinal(e) *,**, nécrose intestinale*,**, ulcération intestinale*,** et perforation intestinale*,**, diarrhée*, gêne abdominale/pyrosis/dyspepsie*, colite*, appendicite***
Affections hépatobiliaires	
Fréquent :	Élévation des enzymes hépatiques
Rare :	Pancréatite, hépatite, jaunisse cholestatique
Très rare :	Nécrose hépatique fulminante
Fréquence indéterminée:	Stéatose hépatique*, nécrose hépatique*, hépatotoxicité*, fibrose hépatique*, cirrhose hépatique*, affections hépatiques, y compris les événements hépatiques ayant des conséquences potentiellement mortelles, telles que des lésions hépatiques (hépatocytaires, cholestatiques et mixtes), une insuffisance hépatique potentiellement fatale et une transplantation hépatique*.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très rare :	Réactions cutanées
Fréquence indéterminée:	Trouble de la pigmentation*
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Fréquence indéterminée :	Rhabdomyolyse*, faiblesse musculaire*, spasmes musculaires*, douleurs musculaires*, lupus érythémateux systémique*
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent :	Rétention urinaire, incontinence urinaire
Très rare :	Néphrite tubulo-interstitielle
Fréquence indéterminée :	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 :	Priapisme
Fréquence indéterminée:	Ejaculation rétrograde*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent :	Hyperthermie bénigne, troubles de la régulation de la sudation/température, fièvre, fatigue
Très rare :	Décès soudain et inexpliqué

Fréquence indéterminée :	Polysérite*
Investigations	
Rare :	Élévation du taux de CPK
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent :	Chutes (associées aux effets suivants induits par la clozapine : crises convulsives, somnolence, hypotension orthostatique, instabilité motrice et sensorielle)*

* Effets indésirables issus de l'expérience après commercialisation via les rapports de cas spontanés et de la littérature.
** Ces effets indésirables ont été parfois fatals.
*** Y compris appendicite perforée.

Description de certains effets indésirables

Cancers hématologiques
Des études épidémiologiques ont démontré une association dépendante de la dose cumulée et du temps, entre la clozapine et les cancers hématologiques. Dans une vaste étude de cohorte, le risque absolu de développer un cancer hématologique était de 61 cas pour 100 000 personnes-années chez les patients traités par clozapine, contre 41 cas pour 100 000 personnes-années chez ceux recevant d'autres antipsychotiques, ce qui correspond à un risque absolu de 0,7 % chez les utilisateurs de clozapine contre 0,5% dans l'autre groupe, sur une durée moyenne de suivi de 12,3 ans. Une exposition cumulative élevée à la clozapine a été associée à un odds ratio ajusté (ORa) de 3,35 (IC à 95 % : 2,22 – 5,05), et une durée de traitement ≥ 5 ans à un ORa de 2,94 (IC à 95 % : 2,07 – 4,17). Une relation dose cumulée/réponse a également été observée pour le lymphome, avec un ORa de 4,06 (IC à 95 % : 2,60 – 6,33) au même seuil de dose cumulée. La mesure dans laquelle la surveillance hématologique des patients traités par clozapine peut avoir une incidence sur ces estimations demeure inconnue.

On a observé de très rares cas de tachycardie ventriculaire et d'allongement de l'intervalle QT éventuellement associés à des torsades de pointes, bien qu'il n'y ait pas de relation de cause à effet concluante 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:

Belgique :
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg :
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Dans les cas de surdosage aigu accidentel ou intentionnel par Leponex 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 2000 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 Leponex – 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.

Signes et 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.

Traitement
Il n'existe pas d'antidote spécifique à Leponex.

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

Un contrôle médical étroit est nécessaire pendant au moins 5 jours étant donné la possibilité de réactions différées.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antipsychotiques; Diazépines, oxazépines, thiazépines, et oxépines, code ATC: N05A H02

Mécanisme d'action
Il a été montré que Leponex est un antipsychotique différent des antipsychotiques classiques.

Dans les expériences pharmacologiques, ce composé n'induit pas de catalepsie et n'inhibe pas le comportement stéréotypé induit par apomorphine ou amphétamine. Il ne possède qu'une faible activité inhibitrice des récepteurs dopaminergiques D_1, D_2, D_3 et D_5, mais il exerce une activité importante sur le récepteur D_4.

Effets pharmacodynamiques
Leponex a de puissants effets anti-alpha-adrénergiques, anticholinergiques, antihistaminiques et inhibiteurs de la réaction d'éveil. Il a également été démontré que la clozapine possède des propriétés antisérotoninergiques.

Efficacité et sécurité cliniques
D'un point de vue clinique, Leponex 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, Leponex s'est avéré 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 (Brief Psychiatric Rating Scale Score). En outre, on a décrit une amélioration au niveau de certains aspects du dysfonctionnement cognitif.

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

Leponex engendre un effet indésirable potentiellement sévère : la granulocytopénie et l'agranulocytose, dont l'incidence est estimée à 3 % et 0,7 %, respectivement. Compte tenu de ce risque, l'utilisation de Leponex 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 Leponex administré par voie orale est de 90 à 95 %. Ni la vitesse ni l'importance de l'absorption ne sont influencées par la nourriture.

Leponex est soumis à un métabolisme de premier passage modéré, avec à la clé une biodisponibilité absolue de 50 à 60 %.

Distribution
À 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. Leponex se lie pour environ 95 % aux protéines plasmatiques.

Biotransformation/métabolisme
Leponex est quasi complètement métabolisé par le CYP1A2 et le CYP3A4, et dans une certaine mesure par le CYP2C19 et le CYP2D6,avant son excrétion. 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 : 6 à 26 heures). Après administration de doses uniques de 75 mg, la demi-vie d'élimination 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 quotidiennes de 75 mg pendant 7 jours au moins.
Seules des quantités-traces de substance active inchangée sont détectées 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
Les incrémentations de doses de 37,5 mg à 75 mg et 150 mg deux fois par jour entraînaient, à l'état d'équilibre, des augmentations linéairement proportionnelles à la dose de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques/temps (ASC), ainsi que des concentrations plasmatiques maximales et minimales.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre
Povidone K30
Talc
Amidon de maïs
Lactose monohydraté

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/PE/PVdC - Aluminium
Présentations: 20, 30, 40, 50, 100 comprimés.

Plaquette unitaire perforée en PVC/PE/PVdC - Aluminium
Présentations : 20 x 1, 30 x 1, 40 x 1, 50 x 1, 100 x 1 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commerialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

qu'arrêt cardiaque ou pulmonaire

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

Viatris Healthcare
Terhulpsesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE :
BE663484

LU : 2024120357

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

Date de première autorisation : 20/11/2024
Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

02/2026

Date d'approbation d'AFMPS : 06/2026