ANSM - Mis à jour le : 20/10/2026

CLOZAPINE VIATRIS peut provoquer une agranulocytose. Son utilisation doit être limitée aux patients :

- **atteints de schizophrénie, qui ne répondent pas ou qui sont intolérants au traitement par les 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. A chaque consultation, il convient de rappeler aux patients traités par CLOZAPINE VIATRIS 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.

CLOZAPINE VIATRIS doit être délivré sous strict contrôle médical selon les recommandations officielles (voir rubrique 4.4).

Myocardite

La clozapine est associée à un risque accru de myocardite qui, dans de rares cas, a été fatale. Le risque accru de myocardite est plus important pendant les deux premiers mois de traitement. De rares cas de cardiomyopathie avec évolution fatale ont également été rapportés (voir rubrique 4.4).

Une myocardite ou une cardiomyopathie doivent être suspectées chez les patients qui présentent une tachycardie persistante au repos, en particulier pendant les deux premiers mois de traitement, et/ou des palpitations, des arythmies, des douleurs thoraciques et d'autres signes et symptômes d'insuffisance cardiaque (ex : fatigue inexpliquée, dyspnée, tachypnée), ou des symptômes qui miment un infarctus du myocarde (voir rubrique 4.4).

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CLOZAPINE VIATRIS 100 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Clozapine ..... 100 mg

Pour un comprimé sécable.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (181,00 mg par comprimé).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Schizophrénie résistante au traitement

CLOZAPINE VIATRIS est indiqué chez les patients schizophrènes résistants au traitement et chez les patients schizophrènes qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger.

La résistance au traitement est définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à posologie adéquate pendant une durée suffisante.

Psychose au cours de l ’évolution de la maladie de Parkinson

CLOZAPINE VIATRIS est également indiqué pour le traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie doit être adaptée individuellement. Pour chaque patient, la dose efficace minimale sera utilisée. Pour des posologies non réalisables/adaptées à ce dosage, d’autres dosages de ce médicament sont disponibles. Une titration prudente et un schéma posologique à doses fractionnées sont nécessaires pour minimiser les risques d’hypotension, de convulsions et de sédation.

L'instauration d'un traitement par CLOZAPINE VIATRIS doit être réservée aux patients ayant un nombre absolu de PNN ? 1500/mm^3 (1,5 x 10^9/l), situés dans les limites normales standardisées.

Un ajustement de la posologie est indiqué en cas de traitement associé avec des médicaments ayant des interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques avec CLOZAPINE VIATRIS, comme les benzodiazépines ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (voir rubrique 4.5).

Passage au CLOZAPINE VIATRIS chez les patients qui étaient traités par un autre antipsychotique

En règle générale, il est recommandé de ne pas administrer CLOZAPINE VIATRIS en association avec d'autres antipsychotiques. Si le traitement par CLOZAPINE VIATRIS doit être instauré chez un sujet recevant déjà un traitement antipsychotique par voie orale, il est recommandé d'interrompre d'abord celui-ci en réduisant progressivement sa posologie

Les posologies recommandées sont les suivantes :

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 la tolérance est bonne, la dose journalière peut ensuite être augmentée lentement, par paliers de 25 à 50 mg, de façon à atteindre au maximum 300 mg/jour en l'espace de 2 à 3 semaines.

Par la suite, si nécessaire, la posologie journalière peut être encore augmentée, par paliers de 50 à 100 mg, à raison de deux fois ou, de préférence, une fois par semaine.

Posologie moyenne efficace

Chez la plupart des patients, la dose antipsychotique efficace se situe entre 200 et 450 mg/jour en prises fractionnées. La posologie journalière totale peut être répartie de manière inégale, la dose la plus importante devant être administrée au coucher.

Posologie maximale

Un petit nombre de patients peut nécessiter de plus fortes doses pour obtenir un plein effet thérapeutique. Dans ce cas, des augmentations judicieuses (n'excédant pas 100 mg) sont autorisées jusqu'à un maximum de 900 mg/jour. Cependant, il faut prendre en considération la possibilité d'une augmentation des effets indésirables (en particulier de crises comitiales) qui surviennent à des doses dépassant 450 mg/jour.

Posologie d'entretien

Après avoir obtenu le bénéfice thérapeutique maximum, de nombreux patients peuvent être maintenus efficacement avec des doses plus faibles. Il est donc recommandé de réduire prudemment la posologie. Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 6 mois. Si la dose journalière n'excède pas 200 mg, une seule prise quotidienne le soir peut convenir.

Arrêt du traitement

Si l'on envisage d'arrêter le traitement par CLOZAPINE VIATRIS, une réduction progressive de la dose sur une période d'une à deux semaines est recommandée. Si un arrêt brutal du traitement s'impose, le patient devra être étroitement surveillé quant à l'apparition de réactions de sevrage (voir rubrique 4.4).

Reprise du traitement après une interruption

Chez les patients dont l'intervalle de temps depuis la dernière prise de CLOZAPINE VIATRIS est supérieur à 2 jours, le traitement doit être réinstauré à la posologie de 12,5 mg, une ou deux fois le premier jour. Si cette dose est bien tolérée, la posologie pourra être augmentée jusqu'au niveau thérapeutique à un rythme plus rapide que celui recommandé pour un traitement initial. Néanmoins, cela doit être réalisé avec une extrême prudence chez les patients qui avaient eu précédemment un arrêt respiratoire ou cardiaque lors de l'ajustement posologique initial (voir rubrique 4.4) mais qui avaient tout de même pu recevoir avec succès la dose thérapeutique.

Troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle

Instauration du traitement

La posologie initiale ne doit pas excéder 12,5 mg/jour, administrés le soir. Par la suite, la posologie journalière doit être augmentée par paliers de 12,5 mg, avec un maximum de deux augmentations par semaine, pour atteindre un maximum de 50 mg par jour, dose à laquelle il ne faut pas parvenir avant la fin de la deuxième semaine. La dose journalière totale doit être administrée de préférence en une seule prise vespérale.

Posologie moyenne efficace

La dose efficace moyenne se situe habituellement entre 25 et 37,5 mg/jour. Si le traitement pendant au moins une semaine à la dose de 50 mg/jour ne procure pas une réponse thérapeutique satisfaisante, la posologie peut être augmentée prudemment par paliers de 12,5 mg par semaine.

Posologie maximale

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

Les augmentations posologiques doivent être limitées ou différées en cas de survenue d'hypotension orthostatique, de sédation excessive ou de confusion. La pression artérielle doit être surveillée pendant les premières semaines de traitement.

Posologie d'entretien

Après l'obtention d'une rémission complète des symptômes psychotiques pendant au moins deux semaines, une augmentation de la posologie du traitement antiparkinsonien peut être tentée si l'état moteur du sujet le nécessite.

Si cette tentative provoque la réapparition des symptômes psychotiques, la posologie de CLOZAPINE VIATRIS peut être augmentée par paliers de 12,5 mg par semaine, jusqu'à atteindre un maximum de 100 mg/jour, administrés en une ou deux prises (voir plus haut).

Arrêt du traitement

Une réduction progressive de la posologie par paliers de 12,5 mg, sur une période d'au moins une semaine (de préférence deux) est recommandée.

Le traitement doit être arrêté immédiatement si une neutropénie ou une agranulocytose survient (voir rubrique 4.4). Dans cette situation, une étroite surveillance psychiatrique du patient est indispensable car les symptômes peuvent réapparaître rapidement.

Populations spécifiques

Insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique devraient recevoir CLOZAPINE VIATRIS avec précaution avec une surveillance régulière de la fonction hépatique (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Aucune étude pédiatrique n’a été réalisée. La sécurité et l’efficacité de CLOZAPINE VIATRIS chez les enfants et les adolescents en dessous de 16 ans n’ont pas été établies. Ce médicament ne doit pas être prescrit à ce groupe de patients avant l'obtention de données supplémentaires.

Patients âgés de 60 et plus

Il est recommandé d'instaurer le traitement à une dose particulièrement faible (une prise de 12,5 mg le premier jour), chaque palier d'augmentation posologique ultérieur étant limité à 25 mg/jour.

Mode d’administration

CLOZAPINE VIATRIS est administré 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 ne pouvant être soumis à des analyses de sang régulières.

- Antécédent de granulopénie ou d'agranulocytose toxique ou idiosyncrasique (sauf si elle résulte d'une chimiothérapie antérieure).

- Antécédent d'agranulocytose induite par la clozapine.

- Un traitement par la clozapine ne doit pas être initié en même temps que des substances connues pour avoir un fort potentiel d'induction d'une agranulocytose ; l'administration concomitante d'antipsychotiques retard n'est pas recommandée.

- Insuffisance médullaire fonctionnelle.

- Epilepsie non contrôlée.

- Psychose alcoolique ou induite par d'autres toxiques, intoxication médicamenteuse, états comateux.

- Collapsus circulatoire et/ou dépression du SNC quelle que soit l'étiologie.

- Troubles rénaux ou cardiaques sévères (ex. : myocardite).

- Affection hépatique active accompagnée de nausées, anorexie ou ictère ; 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 CLOZAPINE VIATRIS 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 la clozapine, 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 polynucléaires 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'instaurer le traitement par la clozapine, il convient d'effectuer une numération formule sanguine (voir "Agranulocytose"), un examen clinique et un recueil des antécédents du patient. Les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque ou d'anomalies cardiaques découvertes lors de l'examen clinique, doivent être adressés à un spécialiste pour d'autres examens qui peuvent inclure un ECG. Le patient ne doit être traité que si les bénéfices escomptés l'emportent clairement sur les risques (voir rubrique 4.3). Le médecin traitant doit envisager de réaliser un ECG avant traitement.

Les médecins prescripteurs doivent respecter strictement les mesures de sécurité requises.

Avant l'instauration du traitement, les médecins doivent s'assurer, dans la mesure du possible, que le patient n'a pas présenté sous clozapine d'effet indésirable hématologique dans le passé ayant imposé l'arrêt du traitement. La clozapine ne doit pas être prescrite pour une durée supérieure à l'intervalle séparant deux numérations formules sanguines.

L'arrêt immédiat de CLOZAPINE VIATRIS 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 CLOZAPINE VIATRIS. Les patients chez lesquels CLOZAPINE VIATRIS a été arrêtée suite à une baisse en PNN ne devront jamais être réexposés à CLOZAPINE VIATRIS.

A chaque consultation, il convient de rappeler aux patients traités par CLOZAPINE VIATRIS 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. Il faut aussi informer les patients et leur entourage qu'en cas de survenue de l'un de ces symptômes, une numération formule sanguine (NFS) doit être réalisée immédiatement. Les médecins prescripteurs sont encouragés à conserver tous les résultats des NFS de leurs patients et à prendre toutes les mesures nécessaires pour éviter qu'à l'avenir le sujet ne soit accidentellement réexposé à la clozapine.

Les patients ayant des antécédents d'atteinte primitive de la moelle osseuse ne doivent être traités que si les bénéfices attendus du traitement l'emportent sur les risques. Avant le début du traitement par CLOZAPINE VIATRIS, ils doivent être soigneusement évalués par un hématologue.

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

Surveillance des nombres absolus de polynucléaires neutrophiles (PNN)

Une numération des neutrophiles doit être effectuée dans les 10 jours précédant l'instauration du traitement par CLOZAPINE VIATRIS 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 CLOZAPINE VIATRIS, 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 CLOZAPINE VIATRIS ou jusqu'à une normalisation hématologique (voir ci-dessous « Baisse du nombre absolu de PNN »).

A 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 CLOZAPINE VIATRIS, 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 et 1,5 x 10^9/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 CLOZAPINE VIATRIS 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 CLOZAPINE VIATRIS.

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 CLOZAPINE VIATRIS doit être arrêté après la première numération.

Après l'arrêt du traitement par CLOZAPINE VIATRIS, les analyses de sang doivent être poursuivies jusqu'à la normalisation hématologique.

Tableau 1. Mesures à prendre avec CLOZAPINE VIATRIS 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 (? 1,5 x 10^9)	Continuer le traitement par CLOZAPINE VIATRIS.
Entre ? 1000 et 1500 (? 1,0 x 10^9 et 1,5 x 10^9)	Continuer le traitement par CLOZAPINE VIATRIS 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 (1,0 x 10^9)	Arrêter immédiatement le traitement par CLOZAPINE VIATRIS, 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 à la clozapine.

Si, malgré l'arrêt de CLOZAPINE VIATRIS, 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 CLOZAPINE VIATRIS en fonction des valeurs de la numération absolue des PNN pour les patients atteints de neutropénie bénigne d'origine ethnique

PNN/mm^3 (/l)	Conduite à tenir
≥ 10000 (≥ 1,0 x 10^9)	Continuer le traitement par CLOZAPINE VIATRIS.
500 -999 (0,5 x 10^9 - 0,9 x 10^9)	Continuer le traitement par CLOZAPINE VIATRIS 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 (0,5 x 10^9)	Arrêter immédiatement le traitement par CLOZAPINE VIATRIS, 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 à la clozapine.

Arrêt du traitement pour des raisons hématologiques

Les patients chez lesquels CLOZAPINE VIATRIS a été arrêtée à cause d'une baisse du nombre absolu des PNN (voir plus haut) ne doivent pas être réexposés à CLOZAPINE VIATRIS.

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 CLOZAPINE VIATRIS 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 CLOZAPINE VIATRIS 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 la clozapine 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 après interruption de CLOZAPINE VIATRIS.

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

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.

Eosinophilie

En cas d'éosinophilie, l'arrêt de CLOZAPINE VIATRIS est recommandé si le nombre d'éosinophiles augmente à plus de 3000/mm^3 (3 x 109/l) ; le traitement ne doit être repris qu'après que le nombre d'éosinophiles soit redescendu au-dessous de 1000/mm^3 (1 x 109/l).

Thrombopénie

En cas de thrombopénie, il est recommandé d'arrêter le traitement par CLOZAPINE VIATRIS si le nombre de plaquettes diminue au-dessous de 50000/mm^3 (50 x 109/l).

Troubles cardiovasculaires

Une hypotension orthostatique, avec ou sans syncopes peut survenir lors d'un traitement par la clozapine. Rarement le collapsus circulatoire peut être sévère et être accompagné d'un arrêt cardiaque et/ou respiratoire. Ces manifestations sont davantage susceptibles de se produire en cas de co-administration d'une benzodiazépine ou d'un autre psychotrope (voir rubrique 4.5) et en cas d'augmentation rapide des doses pendant la phase d'ajustement initial de la posologie ; en de très rares occasions, elles peuvent même survenir après la première prise. Par conséquent, les patients qui débutent un traitement par CLOZAPINE VIATRIS doivent faire l'objet d'une étroite surveillance médicale. Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, il est nécessaire de contrôler la pression artérielle en position orthostatique et en décubitus pendant les premières semaines de traitement.

L'analyse des bases de données de sécurité d'emploi suggère que l'utilisation de la clozapine est associée à un risque accru de myocardite, en particulier, mais pas uniquement, pendant les deux premiers mois de traitement. Certains cas de myocardite ont eu une issue fatale. Des cas

de péricardite/d'épanchement péricardique et de cardiomyopathie, dont certains d'évolution fatale, ont également été rapportés en association avec la clozapine. Une myocardite ou une cardiomyopathie doivent être suspectées chez les patients qui présentent une tachycardie persistante au repos, en particulier pendant les deux premiers mois de traitement, et/ou des palpitations, des arythmies, des douleurs thoraciques et d'autres signes et symptômes de décompensation cardiaque (ex : fatigue inexpliquée, dyspnée, tachypnée), ou des symptômes qui miment un infarctus du myocarde. D'autres symptômes peuvent également être présents tels des symptômes pseudo-grippaux. Si une myocardite ou une cardiomyopathie est suspectée, le traitement par CLOZAPINE VIATRIS doit être interrompu immédiatement et le patient doit être adressé d'urgence à un cardiologue.

Chez les patients présentant une cardiomyopathie diagnostiquée lors d'un traitement par la clozapine, il existe une potentialité de développer une insuffisance de la valve mitrale. Une insuffisance mitrale a été rapportée dans des cas de cardiomyopathie liée à un traitement par la clozapine. Ces cas d'insuffisance de la valve mitrale présentaient une régurgitation mitrale légère ou modérée lors d'échographie cardiaque bidimensionnelle (2DEcho) (voir rubrique 4.8).

Les patients qui ont présenté une myocardite ou une cardiomyopathie induite par la clozapine ne doivent pas être réexposés à la clozapine.

Infarctus du myocarde

Des cas d'infarctus du myocarde incluant des cas fatals ont été rapportés après la commercialisation. L'évaluation de la causalité était difficile à réaliser dans la majorité des cas en raison de maladies cardiaques préexistantes et d'autres causes plausibles.

Allongement de l'intervalle QT

Comme avec d'autres antipsychotiques, la prudence est recommandée chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue ou ayant des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT.

Comme avec d'autres antipsychotiques, la prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de clozapine avec des médicaments connus pour entraîner un allongement de l'intervalle QTc.

Evènements indésirables cérébro-vasculaires

Une augmentation par 3 du **risque d'accident vasculaire cérébral** a été observé lors d'essais cliniques randomisés, contrôlés versus placebo chez des patients présentant une démence et traités par des antipsychotiques atypiques. Le mécanisme d'augmentation de ce risque n'est pas connu. Une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres patients ne peut être exclue. La clozapine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

Risque de thromboembolie

Le traitement par CLOZAPINE VIATRIS peut être associé à des troubles thrombo-emboliques, ainsi l'immobilisation des patients doit être évitée. Des cas de thromboembolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec les médicaments antipsychotiques. Etant donné que les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque possibles de TEV doivent être identifiés avant et pendant le traitement par CLOZAPINE VIATRIS et des mesures préventives doivent être mises en place.

Convulsions

Les patients ayant un antécédent d'épilepsie doivent être surveillés étroitement au cours du traitement par CLOZAPINE VIATRIS, car des convulsions dose-dépendantes ont été rapportées sous clozapine. Dans ce cas, il convient de réduire la posologie (voir rubrique 4.2) et, si nécessaire, d'instaurer un traitement anticonvulsivant.

Effets anticholinergiques

CLOZAPINE VIATRIS a une activité anticholinergique qui peut induire des effets indésirables dans l'ensemble de l'organisme. Une surveillance attentive s'impose en présence d'une hypertrophie de la prostate et d'un glaucome à angle fermé. Probablement en raison de ses propriétés anticholinergiques, CLOZAPINE VIATRIS a été associé à des degrés de perturbations variables du péristaltisme intestinal, allant de la **constipation** à l'**occlusion intestinale,** au **fécalome,** à l'**iléus paralytique**, à l'**appendicite**, au **mégacôlon** et à l'**infarctus/ischémie intestinal(e)** (voir rubrique 4.8). Ces cas ont eu une issue fatale dans de rares occasions. Une vigilance particulière est nécessaire chez les patients recevant parallèlement des médicaments connus pour provoquer une constipation (en particulier les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques comme certains antipsychotiques, certains antidépresseurs et certains antiparkinsoniens) et chez les patients ayant des antécédents de colopathie ou d'intervention chirurgicale abdominale basse, qui risquerait d'aggraver la situation. Il est vital de dépister et de traiter activement la constipation.

Fièvre

Au cours du traitement par CLOZAPINE VIATRIS, 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 augmentation ou une diminution 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 d'un SMN est confirmé, il convient d'arrêter immédiatement le traitement par CLOZAPINE VIATRIS et assurer une prise en charge médicale adaptée.

Chutes

CLOZAPINE VIATRIS peut provoquer des convulsions, 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. Pour les patients atteints de maladies, d'affections ou prenant des médicaments susceptibles d'aggraver ces effets, une évaluation complète du risque de chute doit être réalisée lors de l'instauration d'un traitement antipsychotique et de façon récurrente chez les patients sous traitement antipsychotique à long terme.

Troubles métaboliques

Les antipsychotiques atypiques, y compris CLOZAPINE VIATRIS, ont été associés à des troubles métaboliques qui peuvent augmenter les risques cardiovasculaires/cérébrovasculaires. Ces troubles métaboliques peuvent inclure une hyperglycémie, une dyslipidémie et une prise de poids.

Bien que les antipsychotiques atypiques puissent induire certains troubles métaboliques, chaque médicament de la classe a sa propre spécificité.

Hyperglycémie

De rares cas de diminution de la tolérance au glucose et/ou de développement ou d'exacerbation d'un diabète sucré ont été rapportés sous traitement par la clozapine. Le mécanisme de cette association possible n'a pas encore été déterminé. La survenue d'une hyperglycémie sévère avec acido-cétose ou coma hyperosmolaire, ayant parfois conduit au décès, a été observée très rarement chez des patients sans antécédent d'hyperglycémie. Dans les cas où des données relatives à l'évolution étaient disponibles, l'arrêt de la prise de clozapine a le plus souvent permis une résolution de l'intolérance au glucose et la réintroduction du médicament l'a fait réapparaître. La glycémie doit être régulièrement contrôlée chez les patients ayant commencé un traitement par antipsychotiques atypiques et présentant un diagnostic confirmé de diabète sucré. Un dosage de la glycémie à jeun doit être réalisé en début de traitement et périodiquement durant le traitement chez les patients ayant commencé un traitement par un antipsychotique atypique et présentant des facteurs de risque de diabète sucré (par exemple obésité, antécédents familiaux de diabète). Un dosage de la glycémie à jeun doit être réalisé chez les patients développant des symptômes d'hyperglycémie durant le traitement avec un antipsychotique atypique. Dans certains cas, l'hyperglycémie s'est résolue à l'arrêt de l'antipsychotique atypique ; cependant, un traitement antidiabétique a été nécessaire chez certains patients malgré l'interruption du traitement suspecté. L'arrêt du traitement par la clozapine doit être envisagé en cas d'échec de la prise en charge médicale active de l'hyperglycémie.

Dyslipidémie

Des anomalies lipidiques ont été observées chez les patients traités par des antipsychotiques atypiques, y compris CLOZAPINE VIATRIS. Une surveillance clinique, incluant un bilan lipidique à l'initiation du traitement et de façon périodique au cours du traitement, chez les patients traités par la clozapine est recommandée.

Prise de poids

Une prise de poids a été observée avec l'utilisation des antipsychotiques atypiques, y compris CLOZAPINE VIATRIS. Une surveillance clinique du poids est recommandée.

Sevrage et effets rebonds

Des réactions aiguës de sevrage ont été rapportées à la suite d'un arrêt brutal de la clozapine, par conséquent, un arrêt progressif du traitement est recommandé.

Si un arrêt brutal du traitement est nécessaire (par exemple pour cause de leucopénie), le patient devra être étroitement surveillé quant à la récidive des troubles psychotiques et la survenue de symptômes dus à un effet retard cholinergique, tels que : sueurs profuses, céphalées, nausées, vomissements et diarrhées.

Populations spécifiques

Insuffisance hépatique

Les patients atteints de troubles hépatiques stables préexistants peuvent être traités par CLOZAPINE VIATRIS. Ces patients nécessitent cependant une surveillance régulière de la fonction hépatique. Un contrôle de la fonction hépatique doit aussi être réalisé chez les patients présentant des symptômes évoquant une atteinte hépatique (comme des nausées, des vomissements et/ou une anorexie) au cours du traitement par CLOZAPINE VIATRIS. Si l'élévation des valeurs du bilan biologique hépatique atteint un seuil cliniquement significatif (plus

de 3 fois la limite supérieure de la normale) ou si un ictère apparaît, le traitement par CLOZAPINE VIATRIS doit être arrêté. Il ne pourra être réinstauré (voir le paragraphe "Reprise du traitement après une interruption" de la rubrique 4.2) qu'après la normalisation du bilan biologique hépatique.

Dans ce cas, la fonction hépatique devra être étroitement contrôlée après la réintroduction de CLOZAPINE VIATRIS.

Patients âgés de 60 ans et plus

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

Une hypotension orthostatique peut se manifester lors d'un traitement par CLOZAPINE VIATRIS et des cas d'épisodes de tachycardie, parfois assez prolongés, ont été rapportés. Les patients âgés de 60 ans et plus peuvent être plus sensibles à ces effets du médicament, en particulier ceux dont la fonction cardio-vasculaire est altérée.

Les patients âgés de 60 ans et plus peuvent aussi être particulièrement sensibles aux effets anticholinergiques de CLOZAPINE VIATRIS, comme la rétention urinaire et la constipation.

Augmentation de la mortalité chez les sujets âgés atteints de démence :

Des données provenant de deux grandes études observationnelles ont montré que les sujets âgés atteints de démence traités par des antipsychotiques présentent une légère augmentation du risque de décès par rapport à ceux non traités. Il n'existe pas de données suffisantes pour donner une estimation précise de l'importance du risque et la cause de l'augmentation de ce risque n'est pas connue.

CLOZAPINE VIATRIS n'est pas indiqué dans le traitement des troubles comportementaux liés à la démence.

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

Associations contre-indiquées

Les médicaments connus pour avoir un potentiel élevé de dépression de la moelle osseuse ne doivent pas être administrés en association avec CLOZAPINE VIATRIS (voir rubrique 4.3).

Les antipsychotiques retard (qui ont un potentiel myélodépresseur) ne doivent pas être administrés en même temps que CLOZAPINE VIATRIS 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 prise d'alcool est déconseillée car il peut potentialiser l'effet sédatif de la clozapine.

Précautions d'emploi, y compris les adaptations posologiques

La clozapine peut augmenter les effets centraux des médicaments dépresseurs du système nerveux central tels que les narcotiques, les antihistaminiques et les benzodiazépines. Une prudence particulière est conseillée lors de l'instauration du traitement par CLOZAPINE VIATRIS chez les patients recevant une benzodiazépine ou tout autre agent psychotrope. Ces patients peuvent avoir un risque accru de collapsus circulatoire, qui, dans de rares cas, peut se révéler sévère et conduire à un arrêt cardiaque et/ou respiratoire. Il n'est pas clairement établi si un arrêt cardiaque ou respiratoire peut être prévenu par un ajustement posologique.

En raison de la possibilité d'effets additifs, la prudence s'impose en cas d'administration concomitante de substances 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 norépinéphrine ou d'autres agents à action alpha-adrénergique prédominante, et antagoniser l'effet hypertenseur de l'épinéphrine.

L'administration concomitante de substances connues pour inhiber l'activité de certains isozymes du cytochrome P450 peut augmenter les concentrations plasmatiques de la clozapine et nécessiter une réduction posologique de la clozapine afin d'éviter la survenue d'effets indésirables. Cela est plus important pour les inhibiteurs du CYP 1A2 tels que la caféine (voir ci-dessous), la pérazine et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, tels que la fluvoxamine. Certains des autres inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine tels que la fluoxétine, la paroxétine et à moindre degré, la sertraline sont des inhibiteurs du CYP 2D6 et, par conséquent, des interactions pharmacocinétiques majeures avec la clozapine sont moins probables. De même, des interactions pharmacocinétiques avec les inhibiteurs du CYP 3A4 tels que les antifongiques azolés, la cimétidine, l'érythromycine et les inhibiteurs des protéases sont peu probables bien que quelques cas aient été rapportés. Les contraceptifs hormonaux (y compris les associations d'œstrogène et de progestérone ou la progestérone seule) sont des inhibiteurs du CYP 1A2, CYP 3A4 et CYP 2C19. Par conséquent, un ajustement de la posologie de clozapine selon le besoin médical individuel peut être requis lors de l'initiation ou l'arrêt des contraceptifs hormonaux.

Comme les concentrations plasmatiques de la clozapine augmentent en cas de prise de caféine et baissent d'environ 50 % au bout de 5 jours d'abstinence de caféine, il peut être nécessaire de modifier la posologie de CLOZAPINE VIATRIS lorsque le patient modifie sa consommation habituelle de caféine. En cas d'arrêt brutal du tabac, les concentrations plasmatiques de clozapine peuvent augmenter, entraînant alors une augmentation des effets indésirables.

Il a été rapporté des cas d'interaction médicamenteuse entre le citalopram et la clozapine pouvant augmenter le risque d'évènements indésirables associés à la clozapine. La nature de cette interaction n'a pas été totalement explicitée.

L'administration simultanée de substances connues pour induire les isozymes du cytochrome P450 peut diminuer les concentrations plasmatiques de la clozapine et réduire ainsi son efficacité. Les substances connues pour induire l'activité des enzymes du cytochrome P450 et dont les interactions avec la clozapine ont été rapportées comprennent, par exemple, la carbamazépine (ne devant pas être associée avec la clozapine du fait de son potentiel myélosuppresseur), la phénytoïne et la rifampicine.

Les médicaments connus comme inducteurs du CYP1A2 tels que l'oméprazole, peuvent entraîner une diminution de la concentration plasmatique de la clozapine. Une réduction potentielle de l'efficacité de la clozapine devra être considérée lors de l'administration simultanée avec ces substances.

Autres

L'utilisation concomitante de lithium ou d'autres produits agissant sur le SNC peut accroître le risque de survenue d'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 CLOZAPINE VIATRIS 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 conseillée chez les patients traités de manière concomitante par d'autres substances susceptibles d'inhiber ou d'induire les isozymes du cytochrome P450. A ce jour,

aucune interaction cliniquement significative entre la clozapine et les antidépresseurs tricycliques, les phénothiazines ou les antiarythmiques de type I_C, qui sont connus pour se lier à l'isozyme 2D6 du cytochrome P450, n'a été observée.

Comme avec d'autres antipsychotiques, la prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de clozapine avec des médicaments connus pour entraîner un allongement de l'intervalle QT ou un trouble électrolytique.

Un aperçu des interactions médicamenteuses les plus importantes avec la clozapine est présenté dans le Tableau 4 ci-dessous. La liste n'est pas exhaustive.

Tableau 4. Référence aux interactions médicamenteuses les plus fréquentes avec CLOZAPINE VIATRIS

Médicament	Interactions	Commentaires
Dépresseurs de la moelle osseuse (ex : carbamazépine, chloramphénicol), sulfonamides (ex : co-trimoxazole), analgésiques pyrazolés (ex : phénylbutazone), pénicillamine, agents cytotoxiques et antipsychotiques retards injectables	L'interaction augmente le risque et/ou la sévérité de la dépression de la moelle osseuse.	CLOZAPINE VIATRIS **ne doit pas être utilisé** de façon concomitante avec d'autres agents ayant un potentiel dépresseur de la moelle osseuse bien connu (voir rubrique 4.3).
Benzodiazépines	L'utilisation concomitante peut augmenter le risque de collapsus circulatoire qui peut conduire à un arrêt cardiaque et/ou respiratoire.	Bien que la survenue soit rare, la prudence est requise lors de l'utilisation simultanée de ces médicaments. Les rapports suggèrent que la dépression respiratoire et le collapsus sont plus susceptibles de survenir au début de cette association ou quand CLOZAPINE VIATRIS est ajouté à un traitement par benzodiazépine déjà établi.
Anticholinergiques	La clozapine potentialise l'action de ces médicaments par une activité anticholinergique supplémentaire.	Surveiller les patients à la recherche d'effets indésirables anti-cholinergiques par exemple constipation, particulièrement lorsqu'ils sont utilisés pour corriger une sialorrhée.

Antihypertenseurs	La clozapine peut potentialiser les effets hypotenseurs de ces médicaments en raison de ses effets antagonistes sympathomimétiques.	La prudence est de mise lors de l'association de CLOZAPINE VIATRIS avec les agents antihypertenseurs. Les patients doivent être avertis du risque d'hypotension, notamment durant la période initiale de progression posologique.
Alcool, IMAOs, dépresseurs du SNC, y compris les narcotiques et les benzodiazépines	Renforcement des effets centraux. Dépression additionnelle du SNC et interférence avec les performances cognitives et motrices lors de l'utilisation simultanée de ces médicaments.	La prudence est de mise lorsque CLOZAPINE VIATRIS est utilisé de façon concomitante avec d'autres agents agissant sur le SNC. Avertir les patients de possibles effets sédatifs additionnels et les mettre en garde de ne pas conduire ou utiliser des machines.
Substances à forte liaison protéique (ex : warfarine et digoxine)	La clozapine peut augmenter la concentration plasmatique de ces substances du fait de leur déplacement à partir des protéines plasmatiques.	Les patients doivent être surveillés à la recherche de la survenue d'effets indésirables liés à ces substances et, si nécessaire, la posologie de la substance à forte liaison protéique doit être ajustée.
Phénytoïne	L'association de la phénytoïne à un traitement par la clozapine peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de la clozapine.	Si la phénytoïne doit être utilisée, le patient doit être surveillé étroitement à la recherche d'une aggravation ou d'une récidive des symptômes psychotiques.
Lithium	L'utilisation concomitante peut augmenter le risque de survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques (SMN).	Surveiller à la recherche des signes et des symptômes de SMN.
Substances inductrices du CYP1A2 (ex : oméprazole)	L’utilisation concomitante peut diminuer les concentrations de clozapine.	Le potentiel à réduire l’efficacité de la clozapine doit être pris en compte.

Substances inhibitrices du CYP1A2, ex : fluvoxamine, caféine, ciprofloxacine, pérazine, contraceptifs hormonaux (CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2C19)	L’utilisation concomitante peut augmenter les concentrations de la clozapine.	Potentiel à augmenter les effets indésirables. La prudence est également requise lors de l’arrêt de traitements concomitants inhibiteurs de la CYP1A2 ou CYP 3A4 étant donné la possible diminution des concentrations de clozapine. L’effet de l’inhibition du CYP 2C19 peut être minimal.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données cliniques sur l'exposition à la clozapine au cours de la grossesse sont limitées. Les études chez l'animal ne montrent pas d’effets délétères directs ou indirects, qu'il s'agisse de la grossesse, du développement embryo-foetal, de la parturition, ou du développement postnatal (voir rubrique 5.3). La prudence est nécessaire lors de la prescription chez la femme enceinte.

Les nouveau-nés ayant été exposés aux antipsychotiques (dont la clozapine) au cours du troisième trimestre de la grossesse présentent un risque de développer des effets indésirables notamment des symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage de sévérité et de durée variables après l’accouchement. Il a été rapporté des agitations, des hypertonies, des hypotonies, des tremblements, des somnolences, des détresses respiratoires, ou des troubles de l’alimentation. Par conséquent, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

Allaitement

Les résultats des expérimentations animales suggèrent que la clozapine est excrétée dans le lait maternel et a un effet chez l'enfant nourri au sein ; par conséquent, les mères traitées par CLOZAPINE VIATRIS ne doivent pas allaiter.

Fertilité

Les données disponibles et limitées sur les effets de la clozapine sur la fertilité humaine ne sont pas concluantes. Chez les rats mâles et femelles, la clozapine n’a pas affecté la fertilité lorsqu’elle a été administrée jusqu’à des doses de 40 mg/kg, correspondant à doses équivalentes de 6,4 mg/kg chez l’homme ou approximativement un tiers de la dose maximale autorisée chez l’homme adulte.

Femmes en âge de procréer

Le fait de remplacer d'autres antipsychotiques par CLOZAPINE VIATRIS peut entraîner un retour à la normale des menstruations. Les femmes en âge de procréer doivent donc adopter des mesures contraceptives adéquates.

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

Comme la clozapine est susceptible de provoquer une sédation et d'abaisser le seuil épileptogène, les activités telles que la conduite d'un véhicule ou la manipulation de machines doivent être évitées, surtout pendant les premières semaines de traitement.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables de la clozapine sont, pour la plupart, déductibles de ses propriétés pharmacologiques. Une exception importante étant sa propension à induire une agranulocytose (voir rubrique 4.4). Du fait de ce risque, son emploi est réservé aux schizophrénies résistantes au traitement et aux troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle. 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 graves les plus rencontrés avec la clozapine sont l'agranulocytose, les convulsions, les effets cardiovasculaires et la fièvre (voir rubrique 4.4). Les effets indésirables les plus fréquents sont la somnolence/sédation, les étourdissements, la tachycardie, la constipation et l'hyper-salivation.

Les données issues des essais cliniques ont montré qu'une proportion variable de patients traités par la clozapine (de 7,1 % à 15,6 %) avait interrompu le traitement en raison d'un évènement indésirable, en prenant en compte uniquement les évènements indésirables pouvant être raisonnablement liés à la clozapine. Les évènements les plus fréquents considérés comme étant à l'origine d'une interruption de traitement sont la leucopénie, la somnolence, les étourdissements (excluant le vertige) et les troubles psychotiques.

Systèmes sanguin et lymphatique

Le développement d'une granulopénie ou d'une agranulocytose est un risque inhérent au traitement par la clozapine. 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 traitement 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 récapitule l'incidence estimée de l'agranulocytose en fonction de la durée de traitement par la clozapine.

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

Période de traitement	Incidence de l'agranulocytose pour 100 000 personnes – semaines[2] d'observation
semaines 0 à 18	32,0
semaines 19 à 52	2,3
semaines 53 et au-delà	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 "personne - temps" est la somme des périodes individuelles de temps pendant lesquelles les patients du registre ont été exposés à la clozapine avant de présenter une agranulocytose. Par exemple, 100 000 personnes - semaines peut correspondre à 1000 patients qui étaient dans le registre pendant 100 semaines (1000 x 100 = 100 000) ou chez 200 patients qui étaient dans le registre pendant 500 semaines (200 x 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

Une altération de la tolérance au glucose et/ou le développement ou l'exacerbation d'un diabète sucré a rarement été rapportée lors d'un traitement avec la clozapine. Très rarement, des cas d'hyperglycémie sévère, entraînant parfois une acido-cétose/un coma hyperosmolaire, ont été rapportés chez des patients sous traitement par la clozapine sans antécédent d'hyperglycémie. Chez la majorité des patients, les glycémies se sont normalisées après l'arrêt de la clozapine et, dans un petit nombre de cas, l'hyperglycémie a récidivé lors de la réinstauration du traitement. Quoique la plupart des patients avaient des facteurs de risque de diabète non insulino-dépendant, l'hyperglycémie a également été observée chez des personnes sans facteurs de risque connus (voir rubrique 4.4).

Troubles du système nerveux

Les effets indésirables les plus couramment observés sont somnolence/sédation et sensations vertigineuses.

La clozapine peut entraîner des modifications de l'EEG, y compris l'apparition de complexes pointes - ondes. Il abaisse le seuil épileptogène de manière dose-dépendante et peut provoquer des myoclonies ou des crises comitiales généralisées. Ces symptômes sont plus susceptibles de se produire si l'on augmente rapidement la dose du médicament et chez les patients ayant une 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 myélodépresseur et, la possibilité d'une interaction pharmacocinétique doit être prise en compte avec les autres anticonvulsivants. Dans de rares cas, le traitement par la clozapine peut entraîner un délire.

Des dyskinésies tardives ont été observées très rarement chez des patients sous clozapine traités au préalable par d'autres antipsychotiques. Des patients ayant présenté des dyskinésies tardives avec d'autres antipsychotiques se sont améliorés sous clozapine.

Troubles cardiaques

Une tachycardie et une hypotension orthostatique, avec ou sans syncopes, peuvent survenir, en particulier pendant les premières semaines de traitement. La prévalence et la sévérité de l'hypotension sont influencées par la rapidité et l'importance de l'augmentation de la posologie. Des cas de collapsus circulatoire, consécutifs à une hypotension très marquée avec parfois de graves conséquences (arrêt cardiaque ou respiratoire), ont été rapportés chez des patients traités par la clozapine, en particulier quand l'ajustement initial des doses avait été trop agressif.

Une minorité de patients traités par la clozapine a eu des modifications de l'ECG similaires à celles observées avec d'autres antipsychotiques, y compris un décalage du segment S-T et un aplatissement ou une inversion des ondes T, qui se normalisent après l'arrêt de la clozapine. La signification clinique de ces modifications n'est pas élucidée.

Toutefois, de telles anomalies ont été observées chez des patients atteints de myocardite, un diagnostic qu'il faut par conséquent envisager.

Des cas isolés d'arythmie cardiaque, de péricardite/d'épanchement péricardique et de myocardite, dont certains ont eu une issue fatale, ont été rapportés. La plupart des cas de

myocardite sont apparus pendant les deux premiers mois suivant l'instauration du traitement par la clozapine. Les cas de cardiomyopathie sont généralement survenus à un stade ultérieur du traitement.

Une éosinophilie a été rapportée en association avec certains cas de myocardite (environ 14 %) et de péricardite/épanchement péricardique. On ne sait cependant pas si l'éosinophilie en est un facteur prédictif fiable.

Les signes et symptômes de myocardite ou de cardiomyopathie comprennent une tachycardie persistante au repos, des palpitations, une arythmie cardiaque, des douleurs thoraciques et d'autres signes et symptômes de décompensation cardiaque (ex : fatigue inexpliquée, dyspnée, tachypnée) ou des symptômes qui miment un infarctus du myocarde.

Les autres symptômes qui peuvent être présents en plus de ceux mentionnés ci-dessus comprennent des symptômes pseudo-grippaux.

Des morts subites inexpliquées sont connues pour survenir chez les patients psychiatriques, chez les patients recevant un traitement antipsychotique classique mais aussi chez les patients non traités. Des décès de ce type ont été rapportés très rarement chez des patients traités par la clozapine.

Troubles vasculaires

De rares cas de troubles thrombo-emboliques ont été rapportés.

Appareil respiratoire

Une dépression ou un arrêt respiratoire, avec ou sans collapsus circulatoire, sont survenus très rarement (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Appareil digestif

Une constipation et une sialorrhée sont observées très fréquemment, des nausées et vomissements fréquemment. L'apparition d'un iléus est très rare (voir rubrique 4.4). Le traitement par CLOZAPINE VIATRIS pourrait entraîner une dysphagie dans de rares cas. Une fausse route (inhalation d'aliments ingérés) risque de se produire chez les patients présentant une dysphagie ou sous l'effet d'un surdosage aigu.

Atteintes hépato-biliaires

Une élévation transitoire et asymptomatique des enzymes hépatiques et, de façon rare, une hépatite ou un ictère cholestatique peuvent survenir. Très rarement, des cas de nécrose hépatique fulminante ont été signalés. En cas d'apparition d'un ictère, le traitement par CLOZAPINE VIATRIS doit être arrêté (voir rubrique 4.4). De rares cas de pancréatite aiguë ont été rapportés.

Atteintes rénales

Des cas isolés de néphrite interstitielle aiguë ont été observés en association à un traitement par la clozapine.

Atteintes des organes de reproduction

De très rares cas de priapisme ont été signalés.

Troubles généraux

Des cas de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) ont été rapportés chez des patients recevant de la clozapine en monothérapie ou en association à du lithium ou à d'autres médicaments agissant sur le SNC.

Des réactions aiguës de sevrage ont été rapportées (voir rubrique 4.4).

Tableau des effets indésirables

Le Tableau 6 ci-dessous résume les effets indésirables signalés spontanément et lors des essais cliniques.

Tableau 6. Fréquence estimée des événements indésirables survenus sous traitement, d'après les notifications spontanées et lors des essais cliniques.

Les effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence selon la convention suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 - 1/10), peu fréquent (? 1/1.000 - 1/100), rare (? 1/10.000 - 1/1.000) et très rare (1/10.000), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir 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 / diminution des GB / neutropénie, éosinophilie, leu
Peu fréquent :	Agranulocytose
Rare :	Anémie
Très rare :	Thrombopénie, thrombocytémie

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée :	Angio-œdème*, vasculite leucocytoclastique*, syndrome d'hype d'origine médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes sys syndrome de DRESS « Drug Rash with Eosinophilia and Syste Symptoms »)*

Affections endocriniennes

Fréquence indéterminée :	Pseudo-phéochromocytome*

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent :	Prise de poids
Rare :	Diabète, tolérance au glucose diminuée, obésité*
Très rare :	Coma diabétique hyperosmolaire, acidocétose, hyperglycémie hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie

Affections psychiatriques

Fréquent :	Dysarthrie
Peu fréquent :	Dysphémie
Rare :	Agitation, nervosité

Affections du système nerveux

Très fréquent :	Somnolence/ sédation, sensation vertigineuse
Fréquent :	Crises épileptiques/convulsions/secousses myocloniques, symp extrapyramidaux, akathisie, tremblements, rigidité, céphalée
Peu fréquent :	Syndrome malin des neuroleptiques
Rare :	Confusion, délire
Très rare :	Dyskinésies tardives, symptômes obsessionnels compulsifs
Fréquence indéterminée :	Syndrome cholinergique (après un arrêt brutal) *, modifications l'électroencéphalogramme*, syndrome de la tour de Pise (pleur syndrome des jambes sans repos*

Affections oculaires

Fréquent :	Vision floue

Affections cardiaques

Très fréquent :	Tachycardie
Fréquent :	Modifications de l'électrocardiogramme
Rare :	Collapsus circulatoire, arythmies, myocardite, péricardite/épanc péricardique
Très rare :	Cardiomyopathie, arrêt cardiaque
Fréquence indéterminée :	Infarctus du myocarde*,**, myocardite*,**, douleur thoracique /a fibrillation auriculaire*, palpitations*, insuffisance de la valve mit associée à une cardiomyopathie induite par la clozapine*

Affections vasculaires

Fréquent :	Syncope, hypotension orthostatique,hypertension
Rare :	Thromboembolie
Fréquence indéterminée :	Hypotension*, thromboembolie veineuse

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare :	Fausse route, pneumonie et infection du tractus respiratoire inf pouvant être fatal, syndrome d'apnée du sommeil*
Très rare :	Dépression ou arrêt respiratoire
Fréquence indéterminée :	Epanchement pleural*, congestion nasale*

Affections gastro-intestinales

Très fréquent :	Constipation, sialorrhée
Fréquent :	Nausées, vomissements, anorexie, sécheresse de la bouche
Rare :	Dysphagie
Très rare :	Occlusion intestinale / iléus paralytique / fécalome, augmentatio volume de la glande parotide
Fréquence indéterminée :	Mégacôlon*,**, infarctus/ischémie intestinal*,**, nécrose intestin ulcération intestinale*,** et perforation intestinale*,**, diarrhée*, abdominale/brûlures d'estomac/dyspepsie*, colites*, appendicit

Affections hépatobiliaires

Fréquent :	Elévation des enzymes hépatiques
Rare :	Pancréatite, hépatite, ictère cholestatique
Très rare :	Nécrose hépatique fulminante
Fréquence indéterminée :	Stéatose hépatique*, nécrose hépatique*, hépatotoxicité*, fibros hépatique*, cirrhose hépatique*, troubles hépatiques incluant c évènements hépatiques conduisant à des conséquences engag pronostic vital telles que des lésions du foie (hépatiques, choles mixtes), une insuffisance hépatique pouvant être 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 systémiques

Fréquence indéterminée :	Rhabdomyolyse, faiblesse musculaire*, spasmes musculaires*, musculaires*, lupus systémique érythémateux*

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent :	Rétention urinaire, incontinence urinaire
Très rare :	Néphrite tubulo-interstitielle
Fréquence indéterminée :	Insuffisance rénale*
	Enurésie nocturne*

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales

Fréquence indéterminée :	Syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir 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, perturbations de la sudation et de la rég thermique, fièvre, fatigue
Très rare :	Mort subite inexpliquée
Fréquence indéterminée :	Polysérite

Investigations

Rare :	Augmentation de la CPK

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Peu fréquent :	Chutes (associées à des convulsions, de la somnolence, de l'hy orthostatique, une instabilité motrice et sensorielle induites par clozapine)*

*Effets indésirables issus de l'expérience après commercialisation via les rapports de cas spontanés et de la littérature.

**Ces effets indésirables ont parfois été 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.

De très rares cas de tachycardie ventriculaire et d'allongement de l'intervalle QT qui pourraient être associés à des torsades de pointes ont été observés bien qu'il n'y ait pas de relation clairement établie 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

Parmi les cas de surdosage aigu intentionnel ou accidentel de la clozapine, pour lesquels l'évolution est connue, la mortalité s'établit à ce jour aux environs de 12 %. La plupart des décès ont fait suite à une décompensation cardiaque ou une pneumopathie d'inhalation et se sont produits après l'ingestion de doses supérieures à 2000 mg. Des cas d'évolution favorable ont été signalés pour des patients ayant absorbé plus de 10000 mg de clozapine.

Par contre, chez un petit nombre de sujets adultes, essentiellement chez ceux qui n'avaient jamais été exposés à la clozapine, l'ingestion de doses aussi faibles que 400 mg a provoqué des états comateux menaçant le pronostic vital et, dans un cas, le décès. Chez de jeunes enfants, la prise de 50 à 200 mg a entraîné une sédation profonde ou un coma, mais n'a jamais été létale.

Signes et symptômes

Somnolence, léthargie, aréflexie, coma, confusion, hallucinations, agitation, délire, symptômes extrapyramidaux, hyperréflexie, convulsions ; sialorrhée, mydriase, vision floue, labilité thermique, hypotension, collapsus vasculaire, tachycardie, arythmie cardiaque ; pneumopathie d'inhalation, dyspnée, dépression ou insuffisance respiratoire.

Traitement

Il n’y a pas d’antidote spécifique pour CLOZAPINE VIATRIS.

Lavage gastrique et/ou l'administration de charbon activé dans les 6 heures suivant l'ingestion du médicament. Une dialyse péritonéale ou sanguine ne semble pas être efficace. Traitement symptomatique sous surveillance cardiaque continue, surveillance des signes vitaux, contrôle électrolytique et de l'équilibre acido-basique. Pour traiter l'hypotension, l'emploi d'épinéphrine doit être évité compte tenu de la possibilité d'un effet inverse de l'épinéphrine.

Une surveillance médicale étroite est nécessaire pendant au moins 5 jours en raison de la possibilité d'effets différés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agent antipsychotique : Diazépines, Oxazépines et Thiazépines, code ATC : N05AH02.

Mécanisme d’action

CLOZAPINE VIATRIS est un médicament antipsychotique différent des antipsychotiques classiques.

Lors d'expérimentations pharmacologiques chez l'animal, cette molécule n'induit pas de catalepsie et n'inhibe pas le comportement stéréotypé induit par l'apomorphine ou l'amphétamine. Elle ne possède qu'une faible affinité inhibitrice pour les récepteurs dopaminergiques D_1, D_2, D_3 et D_5, mais exerce une forte activité bloquante du récepteur D_4.

Effets pharmacodynamiques

CLOZAPINE VIATRIS a des puissants effets anti-alpha-adrénergique, anticholinergique, antihistaminique et inhibiteur de la réaction d'éveil. Elle possède également des propriétés antisérotoninergiques.

Efficacité et sécurité clinique

Sur le plan clinique, la clozapine provoque une sédation rapide et intense et a des effets antipsychotiques chez les patients schizophrènes résistants à d'autres traitements antipsychotiques. Chez ces patients, la clozapine a montré qu'il était efficace à la fois sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie principalement dans les études à court terme. Lors d'un essai clinique réalisé en ouvert chez 319 patients résistants à d'autres traitements antipsychotiques, traités pendant 12 mois, une amélioration clinique importante a été observée chez 37 % des patients au cours de la première semaine de traitement et chez 44 % supplémentaires à la fin des 12 mois. L'amélioration était définie comme une réduction d'environ 20 % par rapport à la valeur initiale du score de la Brief Psychiatric Rating Scale. De plus, une amélioration partielle du dysfonctionnement cognitif a été décrite.

Comparés aux autres antipsychotiques classiques, la clozapine induit moins de réactions extrapyramidales majeures telles que dystonie aiguë, effets secondaires de type parkinsonien et akathisie. Contrairement aux antipsychotiques classiques, la clozapine n'entraîne que peu ou pas d'augmentation de la concentration de prolactine et entraîne donc moins fréquemment les effets indésirables tels que gynécomastie, aménorrhée, galactorrhée et impuissance.

La granulopénie et l'agranulocytose, des effets indésirables potentiellement graves dus au traitement par la clozapine, ont des incidences estimées respectivement de 3 % et 0,7 %.

Compte tenu de ce risque, le traitement par CLOZAPINE VIATRIS doit être limité aux patients résistants ou aux patients parkinsoniens présentant des troubles psychotiques lorsque d'autres stratégies thérapeutiques ont échoué (voir rubrique 4.1) et chez lesquels une surveillance hématologique régulière peut être effectuée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le taux d'absorption de la clozapine administrée par voie orale varie de 90 à 95 %. La vitesse et le taux d'absorption sont indépendants de la prise alimentaire.

La clozapine a un effet de premier passage hépatique modéré, de sorte que sa biodisponibilité absolue se chiffre entre 50 et 60 %.

Distribution

A l'équilibre, en cas de prise biquotidienne, le pic des concentrations sanguines est atteint en moyenne en 2,1 heures (entre 0,4 et 4,2 heures) et le volume de distribution est de 1,6 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 95 %.

Biotransformation

La clozapine est presque complètement métabolisée avant l'excrétion par les CYP 1A2 et CYP 3A4, et dans une certaine mesure par les CYP 2C19 et CYP 2D6. Parmi les principaux métabolites, seul le métabolite déméthyl est actif. Son activité pharmacologique ressemble à celle de la clozapine, mais est considérablement plus faible et de plus courte durée.

Élimination

L'élimination de la clozapine est biphasique, sa demi-vie d'élimination est de 12 heures (entre 6 et 26 heures). Après une prise unique de 75 mg, la demi-vie d'élimination moyenne est de 7,9 heures ; elle passe à 14,2 heures lorsque l'état d'équilibre est atteint par administration quotidienne de 75 mg pendant au moins 7 jours. On ne trouve que des traces de médicament inchangé dans les urines et les fèces, environ 50 % de la dose administrée étant excrétée sous la forme de métabolites dans les urines et 30 % dans les fèces.

Linéarité/non-linéarité

Le fait d'augmenter la dose de 37,5 mg à 75 mg et 150 mg administrés en deux prises quotidiennes se traduit à l'état d'équilibre par une augmentation linéaire proportionnelle à la dose de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques / temps (ASC) et des concentrations plasmatiques minimales et maximales.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non-cliniques basées sur les études conventionnelles concernant l'innocuité, la pharmacologie , la toxicité à doses répétées, la génotoxicité et le potentiel carcinogène, n'ont pas mis en évidence de risque particulier de la clozapine pour l'espèce humaine (pour la toxicité sur la reproduction, voir rubrique 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, talc, povidone K30, amidon de maïs, lactose monohydraté.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

- 7, 14, 20, 28, 30, 56, 84, 90, 100, 112, 120, 168, 180 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

- 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168, 250 et 500 comprimés sécables en flacon (Polypropylène).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

VIATRIS SANTE
1 RUE DE TURIN
69007 LYON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 357 045 9 7 : 7 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

- 34009 357 046 5 8 : 14 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

- 34009 357 047 1 9 : 28 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

- 34009 357 048 8 7 : 7 comprimés sécables en flacon (polypropylène).

- 34009 357 049 4 8 : 14 comprimés sécables en flacon (polypropylène).

- 34009 357 050 2 0 : 28 comprimés sécables en flacon (polypropylène).

- 34009 562 796 2 3 : 30 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

- 34009 562 797 9 1 : 100 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

- 34009 562 798 5 2 : 180 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription réservée aux spécialistes en psychiatrie, neurologie ou gériatrie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : le médecin note sur l’ordonnance que la numération des neutrophiles a été réalisée (date) et que les valeurs observées sont dans les limites usuelles et tient à jour un carnet de suivi.