ANSM - Mis à jour le : 06/07/2026

CLOZAPINE TEVA peut provoquer une agranulocytose. Son utilisation doit se limiter aux patients :
- atteints de schizophrénie qui ne répondent pas ou qui ne tolèrent pas un traitement antipsychotique, ou atteints de psychose dans la maladie de Parkinson lorsque les autres stratégies thérapeutiques ont échoué (voir rubrique 4.1),
- qui, initialement, présentent une numération des neutrophiles normale (nombre absolu de polynucléaires neutrophiles PNN) ? 1 500/mm^3 (1,5 × 10^9/L) pour la population générale et ? 1 000/mm^3 (1,0 × 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 comme suit : toutes les semaines durant 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, le patient qui reçoit de la clozapine doit être invité à contacter immédiatement son 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 un mal de gorge, ainsi qu'à toute autre manifestation d'infection susceptible d'indiquer une neutropénie (voir rubrique 4.4).
La clozapine doit être délivrée sous contrôle médical strict, selon les recommandations officielles (voir rubrique 4.4).

<u>Myocardite</u>

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 2 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 2 premiers mois de traitement, et/ou des palpitations, des arythmies, des douleurs thoraciques et d'autres signes et symptômes d'insuffisance cardiaque (par exemple, fatigue inexpliquée, dyspnée, tachypnée) ou des symptômes qui miment un infarctus du myocarde (voir

rubrique 4.4).
Si une myocardite ou une cardiomyopathie sont suspectées, le traitement par clozapine doit être interrompu immédiatement et le patient doit être adressé immédiatement à un cardiologue (voir rubrique 4.4).
Les patients qui ont présenté 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. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CLOZAPINE TEVA 25 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Clozapine..... 25 mg

Pour un comprimé sécable.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 46 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

Comprimé non pelliculé, jaune pâle à jaune, rond, d'environ 6,0 mm de diamètre, comportant sur une face les mentions « FC » et « 1 » de chaque côté de la barre de sécabilité, l'autre face étant lisse.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Schizophrénie résistante au traitement

La clozapine est indiquée chez les patients schizophrènes résistants au traitement et chez les patients schizophrènes présentant des effets indésirables neurologiques sévères et impossibles à corriger avec les autres agents antipsychotiques, y compris les 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 de la maladie de Parkinson

La clozapine est également indiquée 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. Pour chaque patient, il convient d'utiliser la dose efficace minimale. Pour les doses 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 TEVA doit être réservée aux patients ayant un nombre absolu de PNN ? 1 500/mm^3 (1,5 × 10^9/L) 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 la clozapine, comme les benzodiazépines ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (voir rubrique 4.5).

Passage d’un précédent antipsychotique à la clozapine

Il est généralement recommandé de ne pas utiliser la clozapine en association avec d’autres antipsychotiques. Lorsqu’un traitement par clozapine doit être instauré chez un patient recevant déjà un traitement antipsychotique par voie orale, il est recommandé d’interrompre d’abord celui-ci en réduisant progressivement sa posologie.

Les posologies suivantes sont recommandées :

Patients schizophrènes résistants au traitement

Instauration du traitement

12,5 mg une ou deux fois le premier jour, puis 25 mg une ou deux fois le deuxième jour. Si 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 par jour en l’espace de 2 à 3 semaines. Par la suite, si nécessaire, la dose quotidienne peut être encore augmentée, par paliers de 50 à 100 mg, à raison de deux fois, ou de préférence, 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 journalière totale peut être répartie de manière inégale, la dose la plus importante étant administrée au moment du coucher.

Dose maximale

Pour obtenir un bénéfice thérapeutique complet, certains patients pourraient nécessiter des doses plus fortes, auquel cas il est possible d’appliquer des paliers judicieux (n’excédant pas 100 mg) jusqu’à atteindre 900 mg/jour. Cependant, il faut prendre en considération la possibilité d’une augmentation des effets indésirables (en particulier la survenue de convulsions) lorsque la posologie utilisée dépasse 450 mg/jour.

Posologie d’entretien

Après l’obtention du bénéfice thérapeutique maximal, de nombreux patients peuvent être maintenus efficacement à des doses plus faibles. Il est dès lors recommandé de diminuer progressivement la posologie. Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 6 mois. Si la dose quotidienne ne dépasse pas 200 mg, il peut être approprié d’opter pour une seule prise quotidienne le soir.

Fin du traitement

Si l’on envisage d’arrêter le traitement par clozapine, il est recommandé de réduire progressivement la dose sur une période de 1 à 2 semaines. 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 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 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 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 seconde semaine. La dose quotidienne totale sera administrée de préférence en une seule prise, le soir.

Marge posologique

La dose utile moyenne se situe généralement entre 25 et 37,5 mg/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/semaine.

Dose maximale

La dose 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 reportées 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

En cas de rémission complète des symptômes psychotiques pendant au moins 2 semaines, il est possible d'augmenter la posologie du traitement 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 la clozapine peut être augmentée par paliers de 12,5 mg/semaine, jusqu'à un maximum de 100 mg/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, une étroite surveillance psychiatrique du patient est

essentielle étant donné la possibilité de récidive rapide des symptômes.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique doivent recevoir la clozapine 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 la clozapine chez les enfants et les adolescents de moins de 16 ans n'ont pas encore été établies. La clozapine ne doit pas être utilisée 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'instaurer 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/jour.

Mode d'administration

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 pas être soumis à des examens sanguins réguliers.
- Antécédents de granulopénie/agranulocytose toxique ou idiosyncrasique (à l'exception de granulopénie/agranulocytose résultant d'une chimiothérapie antérieure).
- Antécédents d'agranulocytose induite par la clozapine.
- Le traitement par clozapine ne doit pas être instauré en concomitance avec des substances connues pour avoir un fort potentiel d'induction d'une agranulocytose ; l'utilisation concomitante d'antipsychotiques à effet 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 de toute cause.

- Troubles rénaux ou cardiaques sévères (par exemple, myocardite).

- Affection hépatique active associée à des nausées, de l'anorexie ou un ictère ; affection hépatique progressive, insuffisance hépatique.

- Iléus paralytique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Agranulocytose

La clozapine peut causer une agranulocytose. L'incidence de l'agranulocytose et le taux de décès chez les sujets qui développent une agranulocytose ont nettement diminué depuis l'instauration d'une surveillance 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 présentent initialement une numération des neutrophiles normale (nombre absolu de polynucléaires neutrophiles PNN) ? 1 500/mm^3 (1,5 × 10^9/L) pour la population générale et ? 1 000/mm^3 (1,0 × 10^9/L) chez les patients présentant une neutropénie bénigne ethnique confirmée (NBE) et

- chez lesquels les nombres 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 clozapine, il convient d'effectuer une numération de la formule sanguine (voir rubrique « Agranulocytose »), de même qu'un examen clinique et une anamnèse. Les patients avec des antécédents de maladie cardiaque ou d'anomalies cardiaques lors de l'examen clinique 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.

Les médecins prescripteurs doivent respecter strictement les mesures de sécurité requises.
Avant l'instauration du traitement, les médecins doivent s'assurer, qu'à leur connaissance, le patient n'a pas présenté dans le passé d'effet indésirable hématologique sous clozapine, ayant entraîné l'arrêt du traitement. Les prescriptions ne doivent pas couvrir des périodes d'une durée supérieure à l'intervalle séparant deux numérations formules sanguines.
Le traitement par CLOZAPINE TEVA doit être arrêté immédiatement si le nombre absolu de PNN est inférieur à 1 000/mm^3 (1,0 × 10^9/L) à n'importe quel moment du traitement par clozapine.
Les patients qui ont dû arrêter CLOZAPINE TEVA suite à un déficit en PNN ne doivent pas être réexposés à la clozapine.

Lors de chaque consultation, le patient qui reçoit la clozapine 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 symptômes pseudo-grippaux, comme une fièvre ou un mal de gorge, ainsi qu'aux autres signes d'infection qui peuvent être révélateurs d'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 formule sanguine (NFS). Les médecins prescripteurs sont invités à conserver tous les résultats des examens sanguins de tous leurs patients et à prendre les mesures nécessaires afin d'éviter que ces patients ne soient accidentellement réexposés à la clozapine à l'avenir.
Les patients avec des antécédents de lésion médullaire primaire 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 la clozapine.
Les patients présentant une neutropénie bénigne ethnique (NBE) doivent faire l'objet d'une attention particulière et ne peuvent débuter un traitement par clozapine qu'après l'accord d'un hématologue (voir rubrique « Patients présentant une neutropénie bénigne ethnique (NBE) »).

Surveillance de la numération absolue de polynucléaires neutrophiles (PNN)

Une numération différentielle doit être effectuée dans les 10 jours précédant l'instauration du traitement par clozapine afin de s'assurer que seuls les patients présentant un nombre absolu de PNN > 1 500/mm^3 (1,5 × 10^9/L) recevront le médicament. Après le début d'un traitement par clozapine, le nombre absolu de PNN doit être régulièrement contrôlé chaque 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 se poursuivre pendant toute la durée du traitement, comme indiqué précédemment, et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt complet de la clozapine ou jusqu'à une normalisation hématologique (voir ci-dessous « Faible 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, de mal de gorge ou d'autres symptômes pseudo-grippaux. Une numération différentielle doit être réalisée immédiatement en cas de survenue de tout signe ou symptôme d'infection.

Faible nombre absolu de PNN

Si, en cours de traitement par CLOZAPINE TEVA, le nombre absolu de PNN chute entre 1 500/mm^3 (1,5 × 10^9/L) et 1 000/mm^3 (1,0 × 10^9/L), des évaluations hématologiques doivent être réalisées au moins deux fois par semaine jusqu'à ce que le nombre absolu de PNN se stabilise entre 1 000 et 1 500/mm^3 (1,0-1,50 × 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 TEVA est impératif si le nombre absolu de PNN est inférieur à 1 000/mm^3 (1,0 × 10^9/L) pendant le traitement par CLOZAPINE TEVA.

Dans ce cas, la numération différentielle doit être examinée quotidiennement, et les patients doivent être mis sous surveillance attentive à la recherche de symptômes pseudo-grippaux ou d'autres symptômes évocateurs d'une infection.

Il est recommandé de confirmer les valeurs hématologiques en procédant à deux numérations de la formule sanguine deux jours consécutifs ; cependant, le traitement par clozapine doit être interrompu après la première numération.

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

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

Numération globulaire Nombre absolu de PNN/mm^3 (/L)	Conduite à tenir
? 1 500 (? 1,5 × 10^9)	Continuer le traitement par CLOZAPINE TEVA
1 000 - 1 500 (1,0 × 10^9-1,5 × 10^9)	Continuer le traitement par CLOZAPINE TEVA, examen sanguin 2 fois par semaine jusqu'à stabilisation ou augmentation des numérations puis tous les mois après la stabilisation et/ou la normalisation.
1 000 (1,0 × 10^9)	Arrêter immédiatement le traitement par CLOZAPINE TEVA, examen sanguin quotidien jusqu'à normalisation hématologique, surveiller les signes d'infection. Ne pas réexposer le patient à la clozapine.

Si malgré l'arrêt du traitement par CLOZAPINE TEVA, le nombre absolu de PNN atteint moins de 1 000/mm^3 (1,0 × 10^9/L), le patient doit être pris en charge 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 ? 1 000/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 TEVA en fonction des valeurs de la numération absolue des PNN pour les patients atteints de NBE

PNN/mm^3 (/L)	Conduite à tenir
? 1 000 (? 1,0 × 10^9)	Continuer le traitement par CLOZAPINE TEVA
500-999 (0,5 × 10^9– 0,9 × 10^9)	Continuer le traitement par CLOZAPINE TEVA, 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 × 10^9)	Arrêter immédiatement le traitement par CLOZAPINE TEVA, 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 qui ont dû arrêter CLOZAPINE TEVA suite à un déficit du nombre absolu des PNN (voir plus haut) ne doivent pas être réexposés à la clozapine.

Les médecins prescripteurs sont encouragés à conserver tous les résultats de NFS 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 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 TEVA 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 l'interruption de CLOZAPINE TEVA.

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

Durée du traitement avant interruption	Episodes de neutropénie avant interruption	Durée de l'interruption	Surveillance du nombre absolu de 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 re-titrée.
> 18 semaines - deux ans	Oui/Non	? 4 semaines	

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.

Autres précautions

Eosinophilie

En cas d'éosinophilie, il est recommandé d'arrêter la clozapine si le nombre d'éosinophiles dépasse 3 000/mm^3 (3,0 × 10^9/L) ; le traitement ne peut être redémarré qu'une fois le nombre d'éosinophiles redescendu sous la barre des 1 000/mm^3 (1,0 × 10^9/L).

Thrombopénie

En cas de thrombopénie, il est recommandé d'arrêter la clozapine si le nombre de plaquettes diminue au-dessous de 50 000/mm^3 (50 × 10^9/L).

Affections cardiovasculaires

Une hypotension orthostatique, avec ou sans syncope, peut survenir lors d'un traitement par clozapine. Dans de rares cas, le collapsus circulatoire peut être sévère et s'accompagner d'un arrêt cardiaque et/ou respiratoire. Ces événements sont davantage susceptibles de se produire en cas de co-administration d'une benzodiazépine ou d'un autre agent 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, ils peuvent même survenir après la première prise. Les patients qui débutent un traitement par clozapine 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 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 se sont avérés fatals. On a aussi rapporté des cas de péricardite/épanchement péricardique et de cardiomyopathie en association avec la clozapine ; ces cas incluaient également des cas mortels.

Il convient d'envisager la présence 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 et symptômes d'insuffisance cardiaque (par exemple, fatigue inexpliquée, dyspnée, tachypnée), ou encore des symptômes qui miment un infarctus du myocarde. D'autres symptômes peuvent également survenir tels que les symptômes pseudo-grippaux. En cas de suspicion de myocardite ou de cardiomyopathie, il convient d'arrêter le traitement par clozapine sans délai et d'envoyer immédiatement le patient chez un cardiologue.

Chez les patients présentant une cardiomyopathie diagnostiquée lors d'un traitement par 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 clozapine. Ces cas d'insuffisance de la valve mitrale présentaient une régurgitation mitrale légère ou modérée lors d'échographie cardiaque bidimensionnelle (2D Echo) (voir rubrique 4.8).

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

Infarctus du myocarde

Des cas **d'infarctus du myocarde** parfois 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 de rigueur 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 s'impose lorsque la clozapine est prescrite avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

Evénements indésirables cérébro-vasculaires

Une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral a été observée lors d'essais cliniques randomisés, contrôlés contre placebo chez des patients présentant une démence et traités par des antipsychotiques atypiques. Le risque d'accident vasculaire cérébral était trois fois supérieur dans le groupe traité. 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 peut être associé à des **troubles thromboemboliques**, ainsi l'immobilisation des patients doit être évitée.

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 de TEV doivent être identifiés avant et pendant le traitement par clozapine 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, car des convulsions dose-dépendantes ont été rapportées. Dans ce cas, il convient de réduire la posologie (voir rubrique 4.2) et, si nécessaire, d'instaurer un traitement anticonvulsivant.

Effets anticholinergiques

La clozapine exerce une activité anticholinergique qui peut induire 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. Probablement en raison de ses propriétés anticholinergiques, la clozapine a été associée à différents degrés de troubles 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 (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, 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 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, CLOZAPINE TEVA doit être interrompu immédiatement et des mesures médicales appropriées doivent être réalisées. Si le diagnostic de SMN est confirmé, il convient d'arrêter immédiatement le traitement par CLOZAPINE TEVA et assurer une prise en charge médicale adaptée.

Chutes

La clozapine 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 la clozapine, ont été associés à des troubles métaboliques susceptibles d'augmenter le risque cardiovasculaire/cérébro-vasculaire. 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 clozapine. Le mécanisme de cette association possible n'a pas encore été déterminé. La survenue d'une hyperglycémie sévère avec acidocétose 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 de suivi 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 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 la clozapine. Une surveillance clinique, incluant un bilan lipidique à l'instauration du traitement et de façon périodique au cours du traitement, chez les patients traités par clozapine, est recommandée.

Prise de poids

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

Effets de rebond de sevrage

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 particulières

Insuffisance hépatique

Les patients atteints de troubles hépatiques stables préexistants peuvent être traités par la clozapine. 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. 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 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 de ce cas, la fonction hépatique devra être étroitement contrôlée après la réintroduction de la clozapine.

Patients âgés de 60 ans et plus

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

Une hypotension orthostatique peut se manifester lors d'un traitement par clozapine 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 la clozapine, 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 TEVA n'est pas approuvé pour le traitement des troubles de comportement liés à la démence.

CLOZAPINE TEVA 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 CLOZAPINE TEVA (voir rubrique 4.3).

Les antipsychotiques à effet retard (qui ont un potentiel myélosuppresseur) ne doivent pas être administrés en même temps que CLOZAPINE TEVA, 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 clozapine, car il peut potentialiser l'effet sédatif.

Précautions incluant un ajustement posologique

La clozapine peut augmenter les effets centraux des médicaments dépresseurs du système nerveux central tels que les narcotiques, les antihistaminiques et les benzodiazépines. La prudence est de mise lorsqu'on instaure le traitement par clozapine chez des patients qui reçoivent une benzodiazépine ou tout autre psychotrope. Ces patients pourraient présenter un risque accru de collapsus circulatoire 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, la clozapine 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 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 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 des 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'instauration ou de 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 la clozapine 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'événements 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 convulsions, dont certaines sont apparues chez des patients non épileptiques, et des cas isolés de délire observés après la co-administration de clozapine 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 IC, 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 QTc 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 : Les interactions médicamenteuses les plus courantes avec la clozapine

Médicament	**Interactions**	**Commentaires**
Myélosuppresseurs (par exemple, carbamazépine, chloramphénicol), sulfamides (par exemple, cotrimoxazole), analgésiques pyrazolés (par exemple, phénylbutazone), pénicillamine, agents cytotoxiques et antipsychotiques retards injectables	L'interaction augmente le risque et/ou la sévérité de la dépression de la moelle osseuse.	La clozapine **ne doit pas être utilisée** 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 la clozapine est ajoutée à un traitement par benzodiazépine déjà établi.

Médicament	Interactions	Commentaires
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 hypersalivation.
Antihypertenseurs	La clozapine peut potentialiser les effets hypotenseurs de ces médicaments en raison de ses effets antagonistes sympathomimétiques.	La prudence est conseillée si la clozapine est utilisée en même temps que des agents antihypertenseurs. Les patients doivent être informés du risque d'hypotension, principalement durant la période de titrage initial.
Alcool, IMAOs, dépresseurs du SNC, y compris les narcotiques et les benzodiazépines	Renforcement des effets centraux. Dépression additionnelle du SNC et interférence des prestations cognitives et motrices en cas d'utilisation concomitante avec ces substances.	La prudence est conseillée si la clozapine s'utilise en même temps que d'autres substances agissant sur le SNC. Informer les patients des possibles effets sédatifs additifs et les mettre en garde de ne pas conduire des véhicules ou utiliser des machines.
Substances à forte liaison protéique (par exemple, warfarine et digoxine)	La clozapine 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 la clozapine peut engendrer une baisse des concentrations plasmatiques de clozapine.	Si la phénytoïne doit être utilisée, le patient doit être étroitement surveillé en vue de détecter toute aggravation ou récurrence des symptômes psychotiques.

Médicament	Interactions	Commentaires
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 exemple, 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 exemple fluvoxamine, caféine, ciprofloxacine, pérazine ou contraceptifs hormonaux (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	L’utilisation concomitante pourrait accroître les concentrations de clozapine.	Possibilité d'augmentation des 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 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-fœtal, 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 (y compris 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 études animales suggèrent que la clozapine est excrétée dans le lait maternel et qu’elle affecte le nourrisson. Par conséquent, les mères sous clozapine 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'être humain ou approximativement un tiers de la dose maximale autorisée chez l'être humain adulte.

Femmes en capacité de procréer

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

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

CLOZAPINE TEVA a une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Etant donné la capacité de la clozapine à provoquer une sédation et à abaisser le 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 indésirables de la clozapine sont déductibles de ses propriétés pharmacologiques. Une exception importante est la propension à induire une agranulocytose (voir rubrique 4.4). Etant donné ce risque, son utilisation doit se limiter à la schizophrénie résistante au traitement et à la psychose survenant 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 graves, ne pouvant être diagnostiqués à un stade précoce que par une observation soigneuse 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 l'agranulocytose, les convulsions, les effets cardiovasculaires et la fièvre (voir rubrique 4.4). Les effets indésirables les plus fréquents sont l'endormissement/la sédation, les étourdissements, la tachycardie, la constipation et l'hypersalivation.

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 événement indésirable, en prenant en compte uniquement les événements indésirables pouvant être raisonnablement liés à la clozapine. Les événements 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.

Système sanguin et lymphatique

Le développement d'une granulopénie ou d'une agranulocytose est un risque inhérent au traitement par clozapine Bien qu'elle soit généralement réversible à l'arrêt du traitement, l'agranulocytose peut entraîner une septicémie et 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 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 0-18	32,0
Semaines 19-52	2,3
Semaines 53 et suivantes	1,8

[1] Selon les données du registre du Royaume-Uni (*UK Clozapine 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 1 000 patients qui étaient dans le registre pendant 100 semaines (100 × 1 000 = 100 000) ou à 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 Clozapine 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 par clozapine. Très rarement, des cas d'hyperglycémie sévère, entraînant parfois une acidocétose/un coma hyperosmolaire, ont été rapportés chez des patients sous traitement par 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. Bien que 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).

Affections du système nerveux

Les effets indésirables les plus fréquemment observés incluent endormissement/sédation et sensations vertigineuses.

La clozapine peut provoquer des modifications de l'EEG, y compris l'apparition de complexes pointe-onde. Elle abaisse le seuil épileptogène de manière dose-dépendante et peut provoquer des myoclonies ou des convulsions 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 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 ont vu leur état s'améliorer sous clozapine.

Affections 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 clozapine, en particulier quand l'ajustement initial des doses avait été trop agressif.

Une minorité de patients traités par 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 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 (par exemple, 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 clozapine.

Affections vasculaires

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

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.

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

Une constipation et une hypersalivation ont été observées très fréquemment. Des nausées et des vomissements ont été rapportés fréquemment. Un iléus peut se produire dans de très rares cas (voir rubrique 4.4). Le traitement par clozapine peut être associé à 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.

Affections hépatobiliaires

Des élévations transitoires et asymptomatiques des enzymes hépatiques et, rarement, une hépatite et 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 doit être arrêté (voir rubrique 4.4). De rares cas de pancréatite aiguë ont été rapportés.

Affections du rein

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

Affections des organes de reproduction et du sein

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 sous 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 listant les 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 la convention suivante : très fréquent (1/10), fréquent (? 1/100 à 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100), rare (? 1/10 000 à 1/1 000), très rare (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut pas 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/diminution des GB/neutropénie, éosinophilie, leucocytose
Peu fréquent	Agranulocytose
Rare	Anémie
Très rare	Thrombopénie, thrombocytémie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Angio-œdème*, vascularite leucocytoclastique*, rash médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS)*
Affections endocriniennes	
Fréquence indéterminée	Pseudophéochromocytome*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Prise de poids
Rare	Diabète, intolérance au glucose, obésité*
Très rare	Coma hyperosmolaire, acidocétose, hyperglycémie sévère, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dysarthrie
Peu fréquent	Dysphémie
Rare	Agitation, impatiences
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence/sédation, sensations vertigineuses
Fréquent	Crises épileptiques/convulsions/contractions myocloniques, symptômes extrapyramidaux, akathisie, tremblements, 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 de l’EEG*, pleurothotonos*, syndrome des jambes sans repos
Affections oculaires	
Fréquent	Vision trouble
Affections cardiaques	
Très fréquent	Tachycardie
Fréquent	Modifications de l’ECG
Rare	Collapsus circulatoire, 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 de la valve mitrale 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 inférieur pouvant être fatal, syndrome d'apnée 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	Occlusion intestinale/iléus paralytique/ fécalome, augmentation de volume de la glande parotide
Fréquence indéterminée	Appendicite *, **, ***, mégacôlon*,**, infarctus/ischémie intestinal*,**, nécrose intestinale*,**, ulcération intestinale*,** et perforation intestinale*,**, diarrhée*, gêne abdominale/pyrosis/dyspepsie*, colite*
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Enzymes hépatiques élevés
Rare	Pancréatite, hépatite, ictère 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 engageant le pronostic vital, 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 musculosquelettiques 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 thermique, fièvre, fatigue
Très rare	Mort subite inexpliquée
Fréquence indéterminée	Polysérite*
Investigations	
Rare	CPK augmentée
Lésions, intoxications et complications d'interventions	
Peu fréquent	Chutes (associées à des convulsions, de la somnolence, de l'hypotension orthostatique, une instabilité motrice et sensorielle induites par la clozapine)*

* 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.

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 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 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

Dans les cas de surdosage aigu intentionnel ou accidentel par clozapine pour lesquels l'évolution est connue, le taux de mortalité est actuellement d'environ 12 %. La plupart des décès étaient associés à une insuffisance cardiaque ou une pneumopathie d'inhalation et survenaient à des doses supérieures à 2 000 mg. Des cas d'évolution favorable ont été signalés pour des patients ayant absorbé plus de 10 000 mg de clozapine. Néanmoins, 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 forte sédation ou un coma, sans toutefois s'avérer fatale.

Signes et symptômes

Endormissement, léthargie, aréflexie, coma, confusion, hallucinations, agitation, délire, symptômes extrapyramidaux, hyperréflexie, convulsions ; hypersalivation, mydriase, vision trouble, thermolabilité ; hypotension, collapsus, tachycardie, arythmie cardiaque ; pneumopathie d'inhalation, dyspnée, détresse ou insuffisance respiratoire.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique à la clozapine.

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, contrôle 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 inverse de l'épinéphrine.

Une surveillance médicale étroite est nécessaire pendant au moins 5 jours en raison de la possibilité de réactions différées.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Il a été démontré que la clozapine était 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 l'apomorphine ou l'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

La clozapine a de puissants effets anti-alpha-adrénergiques, anticholinergiques, antihistaminiques et inhibiteurs de la réaction d'éveil. Il a également été démontré que la clozapine possédait 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'elle 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.

Comparé aux autres antipsychotiques classiques, la clozapine induit moins de réactions extrapyramidales majeures telles que dystonie aiguë, effets secondaires de type parkinsoniens et akathisie. Contrairement aux antipsychotiques classiques, la clozapine produit peu ou pas d'élévation des taux 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 clozapine, ont des incidences estimées respectivement de 3 % et 0,7 %. Compte tenu de ce risque, le traitement par clozapine 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'état d'équilibre, lorsque le médicament est administré deux fois par jour, le pic de concentrations sanguines est atteint en moyenne après 2,1 heures (intervalle de 0,4 à 4,2 heures), et le volume de distribution est de 1,6 L/kg. La clozapine se lie pour environ 95 % aux protéines plasmatiques.

Biotransformation/métabolisme

La clozapine est presque complètement métabolisée avant l'excrétion par le CYP1A2 et le CYP3A4, et dans une certaine mesure par le CYP2C19 et le CYP2D6. 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 d'élimination moyenne de 12 heures (intervalle : 6 à 26 heures). Après administration de doses uniques de 75 mg, la demi-vie d'élimination moyenne était de 7,9 heures ; elle passait à 14,2 heures lorsque l'état d'équilibre était atteint par l'administration de doses quotidiennes de 75 mg pendant au moins 7 jours.

Seules des traces de substance inchangée sont détectées dans l'urine et dans les selles, environ 50 % de la dose administrée étant excrétée sous la forme de métabolites dans l'urine et 30 %, dans les selles.

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 issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'être humain (pour la toxicité sur la reproduction, voir rubrique 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone K30, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont conditionnés sous plaquettes en Aluminium-PVC/PVDC.

Présentations :

7, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 100 ou 500 comprimés sous plaquettes.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

TEVA SANTE
100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 301 161 6 6 : 7 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC- Aluminium).
- 34009 301 161 7 3 : 14 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC- Aluminium).
- 34009 301 161 8 0 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC- Aluminium).

- 34009 301 161 9 7 : 30 comprimés 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 des valeurs usuelles et tient à jour un carnet de suivi.