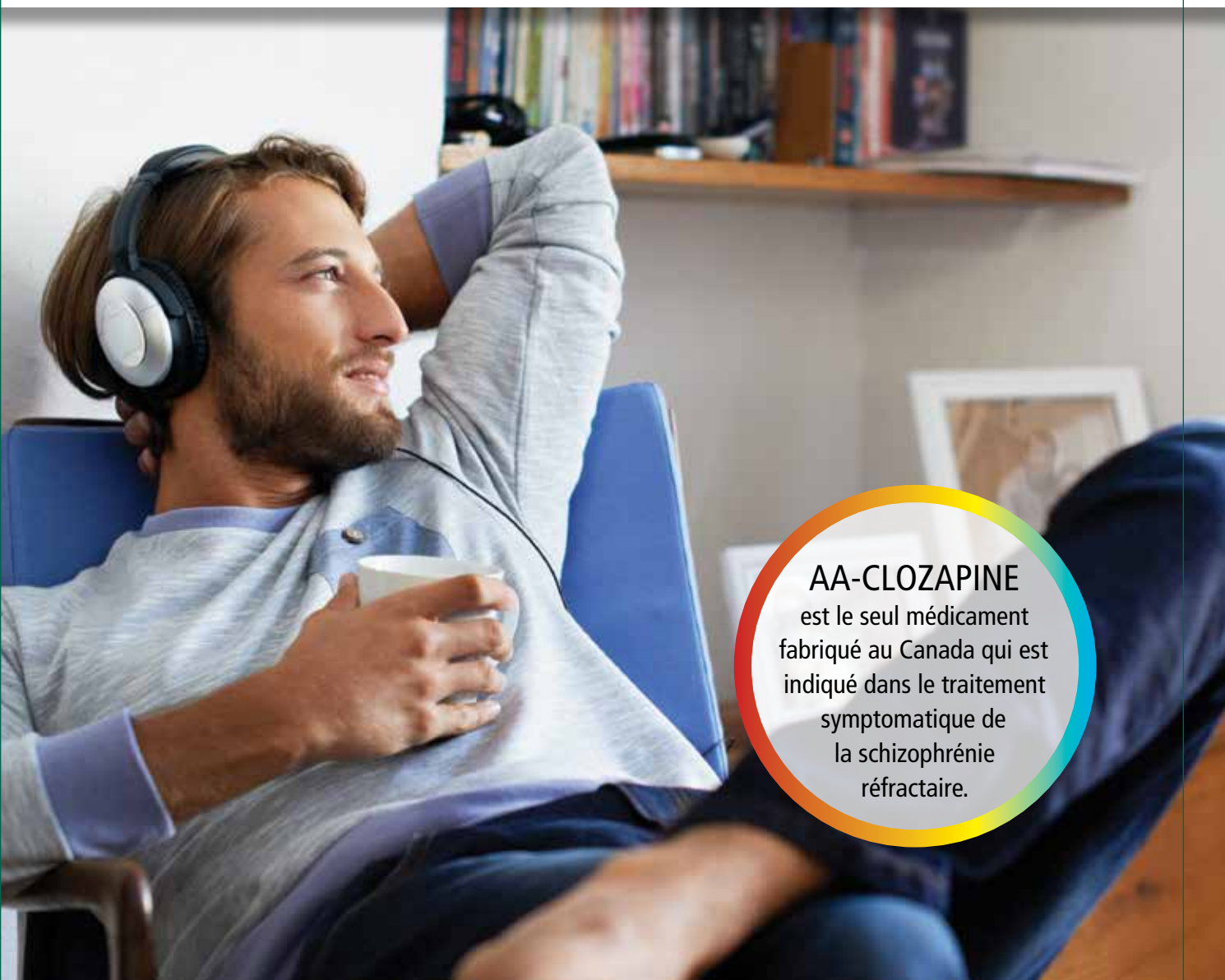


INSTAURATION DU
TRAITEMENT PAR ^{Pr}  Clozapine
(CLOZAPINE)



AA-CLOZAPINE
est le seul médicament
fabriqué au Canada qui est
indiqué dans le traitement
symptomatique de
la schizophrénie
réfractaire.

Indication : AA-CLOZAPINE (clozapine) est indiqué dans le traitement symptomatique de la schizophrénie réfractaire.

Considérations posologiques

On doit surveiller le patient après les 2 ou 3 premières doses.

- Le traitement par AA-CLOZAPINE peut être amorcé chez des patients hospitalisés ou non hospitalisés, à condition, dans ce dernier cas, qu'une surveillance médicale soit possible et qu'on puisse prendre les signes vitaux pendant au moins 6 à 8 heures après les 2 ou 3 premières doses.

On doit faire preuve de circonspection chez les patients non hospitalisés qui reçoivent des benzodiazépines ou d'autres psychotropes.

- On doit faire preuve de circonspection chez les patients non hospitalisés qui reçoivent des benzodiazépines ou d'autres psychotropes, puisque ces sujets peuvent présenter un risque accru de collapsus cardiaque accompagné d'un arrêt respiratoire, d'un arrêt cardiaque ou des deux à la fois. Il faut redoubler de prudence chez les patients atteints de maladie cardiaque ou ayant des antécédents de convulsions.

AA-CLOZAPINE est limité aux patients chez qui le nombre de leucocytes et le NAPN sont normaux.

- AA-CLOZAPINE est limité aux patients chez qui le nombre de leucocytes et le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAPN) sont normaux et aux patients chez qui on peut déterminer le nombre de leucocytes et le NAPN :

- au moins 1 fois par semaine au cours des 26 premières semaines de traitement
- au moins toutes les 2 semaines au cours des 26 semaines suivantes
- au moins toutes les 4 semaines par la suite.

La surveillance doit se poursuivre tout au long du traitement et pendant au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Le traitement par AA-CLOZAPINE exige une surveillance hématologique régulière.

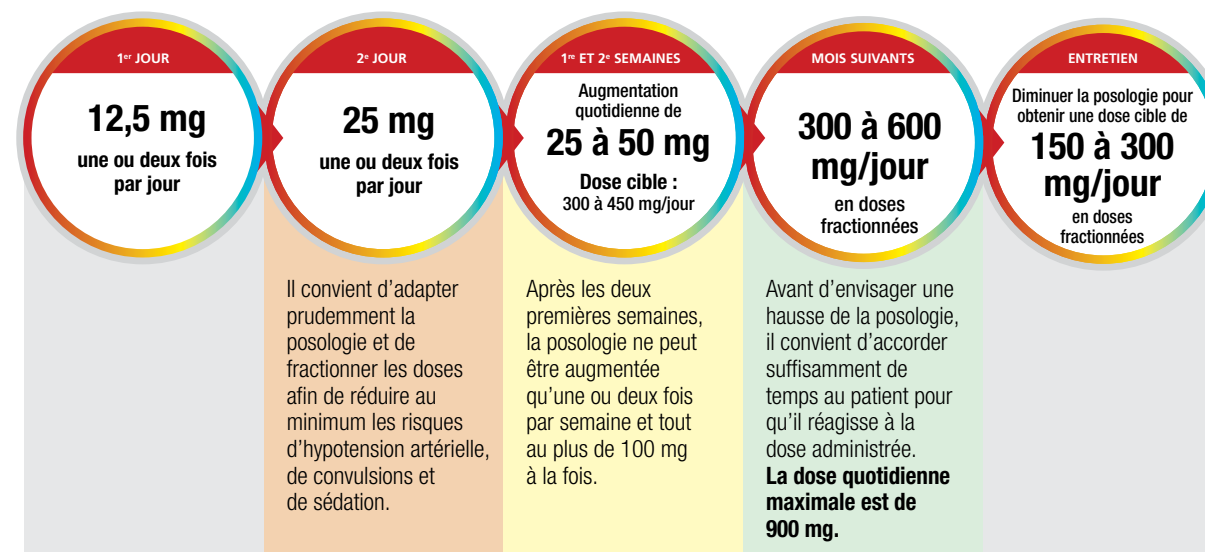
- AA-CLOZAPINE n'est offert que par l'intermédiaire d'un réseau de distribution exigeant l'exécution d'analyses hématologiques toutes les semaines, toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines avant que ne soit remise la provision de médicaments pour la période suivante.

La plus faible dose efficace d'AA-CLOZAPINE doit être utilisée.

- La posologie d'AA-CLOZAPINE doit être adaptée individuellement et la plus faible dose efficace doit être utilisée chez tous les patients.

AA-CLOZAPINE est présenté en comprimés à 25 mg, 50 mg, 100 mg et 200 mg.

Posologie recommandée et modification posologique



Remarque importante sur la surveillance hématologique

Au terme de 26 et 52 semaines de traitement, respectivement, il convient d'évaluer, chez chaque patient, la possibilité d'effectuer les épreuves hématologiques toutes les 2 semaines seulement ou toutes les 4 semaines seulement. Pour prendre cette décision, le profil hématologique du patient au cours des 26 ou 52 premières semaines de traitement doit être pris en compte.



Intervalle de doses thérapeutiques

Chez la plupart des patients, on peut s'attendre à ce que l'efficacité antipsychotique se situe dans un intervalle thérapeutique de 300 à 600 mg/jour administrés en doses fractionnées. La dose quotidienne totale peut être répartie inégalement, la fraction principale étant alors administrée au coucher. L'amélioration étant parfois graduelle, il faut compter au moins un mois avant que la réponse thérapeutique ne se maintienne au niveau voulu.



Dose maximale

Il peut arriver, à l'occasion, que les patients nécessitent des doses supérieures à 600 mg/jour pour obtenir un effet thérapeutique acceptable. Compte tenu de la possibilité d'une augmentation des effets indésirables (en particulier, les convulsions) aux doses égales ou supérieures à 600 mg/jour, la décision de recourir à une posologie variant entre 600 et 900 mg/jour doit être prise avec prudence. LA DOSE QUOTIDIENNE MAXIMALE EST DE 900 MG.



Dose d'entretien

Une fois que les bienfaits thérapeutiques se sont pleinement manifestés, on peut réduire la posologie, chez un grand nombre de patients, sans modifier l'effet obtenu. Il est recommandé de diminuer prudemment la posologie et de la maintenir à un palier de 150 à 300 mg/jour administrés en doses fractionnées. Lorsque la dose quotidienne ne dépasse pas 200 mg/jour, il peut être approprié d'administrer le médicament une fois par jour au coucher.



Reprise du traitement après une interruption

Lorsqu'on reprend le traitement chez un patient qui avait cessé brièvement de prendre AA-CLOZAPINE, c'est-à-dire durant deux jours ou plus, on recommande d'administrer 12,5 mg (la moitié d'un comprimé dosé à 25 mg) une ou deux fois le premier jour. Si cette dose est bien tolérée, il peut être possible d'atteindre à nouveau la dose thérapeutique, et ce, plus rapidement que lors de l'instauration du traitement initial.

IL NE FAUT PAS REPREDRE LE TRAITEMENT PAR AA-CLOZAPINE chez les patients qui l'ont interrompu par suite d'une neutropénie (nombre absolu de polynucléaires neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/L$, soit statut d'interdiction de reprise du traitement) ou d'une leucopénie grave (leucocytes $< 2,0 \times 10^9/L$, c'est-à-dire les patients qui ont reçu l'interdiction de reprendre le traitement) ou chez les patients qui présentent une myocardite provoquée par la clozapine.

Le traitement par AA-CLOZAPINE exige une surveillance hématologique régulière

En raison du risque important de granulocytopénie et d'agranulocytose, une surveillance hématologique régulière est nécessaire chez les patients traités par AA-CLOZAPINE.

Fréquence de la surveillance* :	
Avant le début du traitement	Le nombre de leucocytes et le NAPN doivent être normaux
Une fois par semaine	Durant les 26 premières semaines (6 mois) de traitement
Toutes les 2 semaines	Durant les 26 semaines (6 mois) de traitement suivantes
Toutes les 4 semaines	Par la suite

* La décision d'effectuer les épreuves hématologiques toutes les 2 semaines seulement ou toutes les 4 semaines seulement doit être fondée sur le profil hématologique du patient et sur le jugement clinique du médecin traitant qui, au besoin, peut demander conseil à un hématologue. On doit également tenir compte de la préférence du patient en ce qui a trait à la fréquence des épreuves sanguines. En outre, on doit considérer, lors de l'évaluation clinique, les éléments qui peuvent constituer des facteurs de risque supplémentaires pour le patient.

Si le traitement est interrompu, il pourrait être nécessaire de modifier la fréquence de la surveillance

Rétablissement de la fréquence de la surveillance après un arrêt de traitement

Traitement de moins de 6 mois		Traitement de plus de 6 mois		Traitement de plus de 12 mois	
Arrêt > 3 jours, mais ≤ 4 semaines	Arrêt > 4 semaines	Arrêt > 3 jours, mais ≤ 4 semaines	Arrêt > 4 semaines	Arrêt > 3 jours, mais ≤ 4 semaines	Arrêt > 4 semaines
Surveillance hebdomadaire additionnelle pendant 6 semaines	Surveillance hebdomadaire pendant 6 mois	Surveillance hebdomadaire pendant 6 semaines, puis retour à toutes les 2 semaines pendant 6 mois	Surveillance hebdomadaire pendant 6 mois, puis retour à toutes les 2 semaines pendant 6 mois	Surveillance hebdomadaire pendant 6 semaines, puis retour à toutes les 4 semaines	Surveillance hebdomadaire pendant 6 mois, toutes les 2 semaines pendant 6 autres mois, puis retour à toutes les 4 semaines

Si on fait passer le patient d'une marque de clozapine à une autre...

- la **fréquence de la surveillance hématologique doit demeurer inchangée**, à moins qu'un changement soit cliniquement indiqué.
- le changement NE DOIT PAS être effectué sans qu'un formulaire d'inscription du patient propre au nouveau registre n'ait été rempli et signé par le médecin prescripteur et la pharmacie/le pharmacien qui exécute l'ordonnance.

La surveillance doit se poursuivre tout au long du traitement et pendant au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement.



Directives relatives à la surveillance hématologique du traitement par AA-CLOZAPINE

Analyses hématologiques	Démarche
VALEURS INITIALES Exigences pour la mise en route du traitement : <ul style="list-style-type: none"> • Nombre de leucocytes $\geq 3,5 \times 10^9/L$ • NAPN $\geq 2,0 \times 10^9/L$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Instaurer le traitement par AA-CLOZAPINE
FEU VERT Nombre de leucocytes $\geq 3,5 \times 10^9/L$ et NAPN $\geq 2,0 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre le traitement par AA-CLOZAPINE • Fréquence de la surveillance* : <ul style="list-style-type: none"> – 1 fois par semaine pendant les 26 premières semaines – Toutes les 2 semaines pendant les 26 semaines suivantes – Toutes les 4 semaines par la suite
FEU CLIGNOTANT JAUNE <ul style="list-style-type: none"> • Au cours des 4 semaines précédentes, une ou plusieurs chutes du nombre de leucocytes totalisant $3,0 \times 10^9/L$ ou plus, qui font que ce nombre est de moins de $4,0 \times 10^9/L$ • Au cours des 4 semaines précédentes, une ou plusieurs chutes du NAPN totalisant $1,5 \times 10^9/L$ ou plus, qui font que ce nombre est de moins de $2,5 \times 10^9/L$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Évaluer le patient sans tarder • Vérifier le nombre de leucocytes et le NAPN deux fois par semaine • Poursuivre le traitement par AA-CLOZAPINE
FEU JAUNE Dans l'un des cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Le nombre de leucocytes tombe à entre $2,0 \times 10^9/L$ et $3,5 \times 10^9/L$ • Le NAPN tombe à entre $1,5 \times 10^9/L$ et $2,0 \times 10^9/L$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Évaluer le patient sans tarder • Vérifier le nombre de leucocytes et le NAPN deux fois par semaine • Poursuivre le traitement par AA-CLOZAPINE
FEU ROUGE Dans l'un des cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Le nombre total de leucocytes tombe au-dessous de $2,0 \times 10^9/L$ • Le NAPN tombe au-dessous de $1,5 \times 10^9/L$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Cesser sur-le-champ le traitement par AA-CLOZAPINE et confirmer les résultats dans les 24 heures • Il faut surveiller le patient de près • Il faut faire particulièrement attention aux symptômes pseudogrippaux ou à tout autre symptôme pouvant évoquer une infection • Il NE FAUT PAS reprendre le traitement par AA-CLOZAPINE si les résultats sont confirmés et le patient doit recevoir le statut d'interdiction de reprise du traitement
SITUATION CRITIQUE Dans l'un des cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Le nombre de leucocytes tombe au-dessous de $1,0 \times 10^9/L$ • Le NAPN tombe au-dessous de $0,5 \times 10^9/L$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Isoler et surveiller étroitement le patient • Le médecin doit être à l'affût des signes d'infection

* La décision d'effectuer les épreuves hématologiques toutes les 2 semaines seulement ou toutes les 4 semaines seulement doit être fondée sur le profil hématologique du patient et sur le jugement clinique du médecin traitant qui, au besoin, peut demander conseil à un hématologue. On doit également tenir compte de la préférence du patient en ce qui a trait à la fréquence des épreuves sanguines. En outre, on doit considérer, lors de l'évaluation clinique, les éléments qui peuvent constituer des facteurs de risque supplémentaires pour le patient.

Remarque : Le médecin traitant peut signer une dérogation afin de pouvoir ajuster et modifier comme bon lui semble la fréquence de la surveillance hématologique.

L'agranulocytose est rare, mais source d'inquiétude

Informations sur la granulocytopénie et l'agranulocytose



Quand un patient présente-t-il une granulocytopénie ou une agranulocytose?

La granulocytopénie est définie par un nombre de granulocytes inférieur à $1,5 \times 10^9/L$ et l'agranulocytose, par un nombre de granulocytes – polynucléaires neutrophiles + granulocytes neutrophiles non segmentés à noyau incurvé – inférieur à $0,5 \times 10^9/L$.



L'incidence globale de la granulocytopénie et de l'agranulocytose est faible.

On a démontré que la granulocytopénie et l'agranulocytose surviennent dans respectivement 3 % et 0,7 % des cas au cours du traitement par la clozapine*.



La durée du traitement n'est pas toujours un prédicteur fiable.

Environ 88 % des cas d'agranulocytose sont apparus au cours des 26 premières semaines de traitement, mais d'autres cas sont survenus après plusieurs années d'utilisation de la clozapine.



Le risque de neutropénie et d'agranulocytose augmente avec l'âge.

L'incidence de l'agranulocytose chez les patients de plus de 50 ans serait de 2 à 3 fois plus élevée que chez l'ensemble des patients traités par la clozapine.



L'installation de la granulocytopénie et de l'agranulocytose ne semble pas être liée à la dose.

Une granulocytopénie ou une agranulocytose peut s'installer, quelle que soit la dose de clozapine et à n'importe quel moment du traitement, mais le risque semble être plus élevé au cours des 26 premières semaines de traitement.

* Ces incidences sont fondées sur des données post-commercialisation obtenues jusqu'au mois de juin 1993 et portant sur plus de 60 000 patients traités par la clozapine pendant jusqu'à 3 ans aux États-Unis, au Canada et au Royaume-Uni.



La surveillance hématologique systématique a radicalement réduit le risque d'agranulocytose

Avantages du Programme de gestion des risques pour AA-CLOZAPINE :



Favorise l'utilisation appropriée d'AA-CLOZAPINE



Garantit une surveillance hématologique régulière chez chaque patient traité par AA-CLOZAPINE



Avertit le médecin prescripteur **dans les 24 heures** d'une analyse sanguine en cas de chute du nombre de granulocytes



Prévient ou fait régresser l'agranulocytose en la détectant rapidement



AA-CLOZAPINE n'est offert que par l'intermédiaire d'un réseau de distribution (Programme de gestion des risques pour AA-CLOZAPINE) exigeant l'exécution d'analyses hématologiques toutes les semaines, toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines avant que ne soit remise la provision d'AA-CLOZAPINE pour la période suivante.

AA-CLOZAPINE fait l'objet d'un Programme de gestion des risques sur le Web, qui comporte un registre des patients

- ✓ Géré par une équipe médicale expérimentée qui comprend un hématologue
- ✓ Pleinement agréé et conforme à tous les règlements canadiens et provinciaux sur la sécurité et la protection des renseignements personnels
- ✓ Sécurisé et instructif



Le médecin doit remplir le formulaire d'inscription du patient, en y inscrivant entre autres le lieu où le patient est actuellement traité et le nom du laboratoire qui procédera aux analyses. Le formulaire doit être SIGNÉ par le MÉDECIN et le PHARMACIEN, puis envoyé par télécopieur au Programme de gestion des risques pour AA-CLOZAPINE au 1-866-836-6778.



Le pharmacien reçoit une confirmation de l'inscription du patient, ce qui lui confirme qu'il peut exécuter la première ordonnance d'AA-CLOZAPINE.



Avant d'exécuter les ordonnances suivantes d'AA-CLOZAPINE, le pharmacien doit vérifier les résultats des analyses de laboratoire du patient, qui sont codés par couleur. Chaque fois qu'il reçoit des résultats d'analyses sanguines, le registre les envoie à la pharmacie par télécopieur. De plus, le pharmacien peut accéder au registre des patients en se connectant au site www.aaclozapine.ca ou en composant le 1-877-276-2569.

Importants renseignements sur l'innocuité

Indication et utilisation clinique

AA-CLOZAPINE (clozapine) est indiqué dans le traitement symptomatique de la schizophrénie réfractaire. Au cours d'essais cliniques contrôlés, la clozapine a amélioré tant les symptômes positifs que les symptômes négatifs. En raison du risque important d'agranulocytose et de convulsions que comporte son utilisation, la clozapine doit être réservée aux schizophrènes qui manifestent une résistance ou une intolérance au traitement par les antipsychotiques traditionnels. La résistance se définit ici comme l'absence d'une réponse clinique adéquate malgré l'utilisation de doses suffisantes d'au moins deux agents antipsychotiques commercialisés et appartenant à des classes chimiques distinctes. L'intolérance est définie comme la manifestation d'effets indésirables intolérables pendant un traitement par des antipsychotiques traditionnels qui empêche l'utilisation de doses suffisantes pour obtenir un effet thérapeutique adéquat. En raison du risque important d'agranulocytose et de convulsions, manifestations auxquelles les patients sont exposés de façon constante au cours du traitement, il faut généralement éviter de prolonger l'administration de la clozapine chez les patients qui ne présentent pas la réponse clinique désirée. En outre, il convient de réévaluer périodiquement la nécessité de poursuivre le traitement chez les patients qui présentent une réponse clinique adéquate. La clozapine ne peut être utilisée qu'avec la garantie que des analyses hématologiques seront effectuées de façon régulière. Le médecin ne doit prescrire AA-CLOZAPINE qu'après avoir vérifié le statut d'interdiction de reprise du traitement et le statut hématologique du patient.

Contre-indications

- Antécédents d'hypersensibilité à la clozapine ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition d'AA-CLOZAPINE
- Troubles myéloprolifératifs, antécédents d'agranulocytose toxique ou idiosyncrasique ou de granulocytopenie grave (sauf quand la granulocytopenie ou l'agranulocytose est causée par une chimiothérapie antérieure). La clozapine ne doit pas être utilisée en concomitance avec d'autres substances connues pour produire une dépression de la fonction médullaire.
- Maladie hépatique active associée à des nausées, à une anorexie ou à un ictère; maladie hépatique évolutive; insuffisance hépatique
- Grave dépression du système nerveux central ou états comateux
- Grave néphropathie ou cardiopathie (p. ex. myocardite)
- Iléus paralytique
- Épilepsie non maîtrisée
- Patients qui ne sont pas en mesure de subir des analyses sanguines systématiques

Mises en garde et précautions les plus importantes

Patients âgés atteints de démence : Les patients âgés atteints de démence qui sont traités par un antipsychotique atypique courent un risque accru de décès comparativement à ceux qui reçoivent un placebo. AA-CLOZAPINE n'est pas indiqué chez les personnes âgées atteintes de démence.

Agranulocytose : Parce qu'elle comporte un risque important de granulocytopenie et d'agranulocytose, réaction défavorable pouvant mettre en danger la vie du patient, l'utilisation d'AA-CLOZAPINE doit être réservée au traitement des patients souffrant de schizophrénie chez qui un traitement approprié par des antipsychotiques traditionnels ne produit pas l'effet voulu. Le traitement par la clozapine ne peut être amorcé que lorsque la numération et la formule leucocytaires sont normales. Ces épreuves doivent ensuite être effectuées au moins 1 fois par semaine au cours des 26 premières semaines de traitement par la clozapine. Par la suite, si le nombre de leucocytes et le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAPN) se maintiennent à un niveau acceptable ($\geq 3\ 500/\text{mm}^3$ et $\geq 2\ 000/\text{mm}^3$, respectivement) durant les 26 premières

Importants renseignements sur l'innocuité

semaines de traitement continu, la numération et la formule leucocytaires peuvent être réalisées au moins toutes les 2 semaines durant les 26 semaines qui suivent. Par la suite, si le nombre de leucocytes et le NAPN se maintiennent à un niveau acceptable ($\geq 3\ 500/\text{mm}^3$ et $\geq 2\ 000/\text{mm}^3$, respectivement) durant la seconde période de 26 semaines de traitement continu, la numération et la formule leucocytaires peuvent être réalisées au moins toutes les 4 semaines tout au long du traitement.

Toxicité cardiovasculaire : L'emploi de la clozapine est associé à un risque accru de myocardite, surtout, mais sans s'y limiter, au cours du premier mois de traitement.

Autres mises en garde et précautions pertinentes

- Autres effets indésirables cardiovasculaires et respiratoires
- Prolongation de l'intervalle QT
- Convulsions
- Syndrome malin des neuroleptiques
- Dyskinésie tardive
- Fièvre
- Fonctions cognitives et motrices
- Interactions médicamenteuses
- Administration concomitante d'inhibiteurs et d'inducteurs du CYP450
- Activité anticholinergique
- Thromboembolie veineuse
- Effets indésirables vasculaires cérébraux
- Éosinophilie/thrombocytopenie
- Changements métaboliques (hyperglycémie, dyslipidémie et gain pondéral)
- Dysphagie
- Patients souffrant d'affections concomitantes
- Patients souffrant d'insuffisance hépatique
- Patients souffrant d'insuffisance rénale
- Patients souffrant de maladie vasculaire
- Troubles génito-urinaires
- Grossesse, allaitement et femmes en âge de procréer
- Pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans
- Pas recommandé chez les patients de 60 ans et plus
- Effet de rebond/de retrait

Pour de plus amples renseignements

Prière de consulter la monographie de produit (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) pour obtenir d'importants renseignements, dont il n'est pas question dans le présent document, sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie.

On peut aussi obtenir la monographie de produit en communiquant avec AA Pharma au 1-877-998-9097.

Gardez AA-CLOZAPINE en tête pour vos patients réfractaires au traitement

- Le seul médicament fabriqué au Canada qui est indiqué dans le traitement symptomatique de la schizophrénie réfractaire.
- Présenté en comprimés à 25 mg, 50 mg, 100 mg et 200 mg.
- Peut être obtenu uniquement par l'entremise du Programme de gestion des risques pour AA-CLOZAPINE, qui garantit la surveillance hématologique systématique et l'innocuité.

Pour en savoir davantage sur le Programme de gestion des risques pour AA-CLOZAPINE, visitez le site www.aaclozapine.ca ou composez le **1-877-276-2569**.

Référence : Monographie de produit d'AA-CLOZAPINE, AA Pharma, 2 décembre 2016.

Pr  Clozapine
(CLOZAPINE)

 pharma

© 2017, AA Pharma Inc. Tous droits réservés.

17-AA004_AAC0070F_V3