



FICHE DE BON USAGE MEDICAMENTS **PSYCHIATRIE** ANTIPSYCHOTIQUE ATYPIQUE

Clozapine

Renseignements administratifs	<p>Formes Orales: <u>Comprimés</u> dosés à 100 mg, 25 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> • LEPONEX® • Génériques 																												
Economie	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">SPECIALITE</th> <th style="width: 20%;">DOSAGE</th> <th style="width: 30%;">PRIX PUBLIC TTC</th> <th style="width: 20%;">J.O.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Générique comprimé</td> <td>25mg</td> <td>3,49€ B/28</td> <td>01/01/2020</td> </tr> <tr> <td>Leponex® comprimé</td> <td>25mg</td> <td>4,1€ B/28</td> <td>01/01/2020</td> </tr> <tr> <td>Générique comprimé</td> <td>100mg</td> <td>5,55€ B/14</td> <td>01/02/2021</td> </tr> <tr> <td>Leponex® comprimé</td> <td>100mg</td> <td>6,81€ B/14</td> <td>01/02/2021</td> </tr> <tr> <td>Générique comprimé</td> <td>100mg</td> <td>10,92€ B/28</td> <td>01/02/2021</td> </tr> <tr> <td>Leponex® comprimé</td> <td>100mg</td> <td>13,56€ B/28</td> <td>01/02/2021</td> </tr> </tbody> </table>	SPECIALITE	DOSAGE	PRIX PUBLIC TTC	J.O.	Générique comprimé	25mg	3,49€ B/28	01/01/2020	Leponex® comprimé	25mg	4,1€ B/28	01/01/2020	Générique comprimé	100mg	5,55€ B/14	01/02/2021	Leponex® comprimé	100mg	6,81€ B/14	01/02/2021	Générique comprimé	100mg	10,92€ B/28	01/02/2021	Leponex® comprimé	100mg	13,56€ B/28	01/02/2021
SPECIALITE	DOSAGE	PRIX PUBLIC TTC	J.O.																										
Générique comprimé	25mg	3,49€ B/28	01/01/2020																										
Leponex® comprimé	25mg	4,1€ B/28	01/01/2020																										
Générique comprimé	100mg	5,55€ B/14	01/02/2021																										
Leponex® comprimé	100mg	6,81€ B/14	01/02/2021																										
Générique comprimé	100mg	10,92€ B/28	01/02/2021																										
Leponex® comprimé	100mg	13,56€ B/28	01/02/2021																										
Condition de prescription et de délivrance	<p>Liste I Agrément aux collectivités des formes orales Taux de remboursement : 65 %. Ce taux ne tient pas compte des exonérations liées aux conditions particulières de prise en charge de l'assuré (ALD, invalidité...) Prescription initiale hospitalière. Médicament à prescription réservée aux spécialistes en psychiatrie, en neurologie et en gériatrie. Renouvellement possible par les spécialistes en psychiatrie, neurologie et gériatrie.</p> <p> Le médecin note sur l'ordonnance que la numération formule leucocytaire a été réalisée (date) et que les valeurs observées sont dans les limites des valeurs usuelles et tient à jour un carnet de suivi fourni au pharmacien d'hôpital par le titulaire d'AMM.</p>																												
Indications thérapeutiques AMM	<p>Forme orale : Chez l'adulte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement de psychose et troubles psychotiques en cas de Parkinson ou d'échec à une autre thérapeutique • Traitement de la schizophrénie en cas d'échec ou d'intolérance à un autre thérapeutique 																												
Modalités administration	<p>Ce médicament est administré par voie orale. Avaler avec de l'eau.</p> <p> Le traitement doit être arrêté immédiatement si une neutropénie ou une agranulocytose survient. Une surveillance particulière est nécessaire pendant le traitement : votre médecin doit contrôler le nombre de globules blancs avant toute prescription (1 fois par semaine pendant les 18 premières semaines puis 1 fois par mois au-delà).</p>																												



FICHE DE BON USAGE MEDICAMENTS **PSYCHIATRIE** **ANTIPSYCHOTIQUE ATYPIQUE**

Les posologies indiquées sont à adapter en fonction de la réponse clinique et de la tolérance de chaque patient.

Indication	Galénique	Fréquence	Initiation	Entretien	Maximale
ADULTE					
Schizophrénie	Comprimé	1 à 2/j	Phase I : 12,5mg Phase II : 25mg Phase III : 25 à 300mg	200 à 450 mg	900 mg
Psychose	Comprimé	1/j	Phase I : 12,5mg Phase II : 12,5 à 50mg	25 à 37,5mg	100mg
SUJET AGE					
Psychose Schizophrénie	Comprimé	1 à 2/j Adaptation	Phase I : 12,5mg Phase II : adapter Phase III : adapter		

La posologie minimale efficace sera toujours recherchée. Si l'état clinique du patient le permet, le traitement sera instauré à dose faible, puis augmenté progressivement par paliers.

Effets Indésirables & Signes de surdosage

El clinique		
PSYCHIATRIQUE Etourdissement Dysarthrie 	SYSTEME NERVEUX Convulsion Somnolence Sédation Sensation vertigineuse Symptômes extrapyramidaux Akathisie Tremblements Rigidité Céphalée 	RENAUX ET GENITO-URINAIRE Rétention urinaire Incontinence 
GASTRO-INTESTINAL Constipation Hypersalivation Sialorrhée Nausées Vomissements Sécheresse de la bouche 	METABOLISME ET NUTRITION Prise pondérale 	ETAT GENERAL Fièvre Hyperthermie bénigne Perturbations de la sudation et de la régulation thermique Fatigue 
SANGUIN ET LYMPATHIQUE Agranulocytose Leucopénie 	OCULAIRE Vision floue 	CARDIO VASCULAIRE Hypotension artérielle orthostatique Tachycardie Syncope Hypertension 

Déclarer un effet indésirable : https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_10011.do



FICHE DE BON USAGE MEDICAMENTS **PSYCHIATRIE** **ANTIPSYCHOTIQUE ATYPIQUE**

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

Lavage gastrique et/ou l'administration de charbon activé dans les 6 heures suivant l'ingestion du médicament.

Suivi cardio-métabolique

	J0	M1	M3	Trimestriel	Annuel	Tous les 5 ans
Poids et IMC	X	X	X	X		
Glycémie à jeun	X		X		X	
Bilan lipidique (Chol T, HDL, LDL, TG)	X		X			X
Pression artérielle	X		X		X	

- Il est important de rechercher les facteurs de risques de troubles cardio métaboliques avant la mise sous traitement (hygiène de vie, antécédents médicaux personnels et familiaux, traitement en cours, périmètre ombilical)
- La stratégie de la surveillance dépend à la fois des facteurs de risque retrouvés avant l'instauration du traitement, des signes cliniques apparaissant pendant le traitement et du médicament antipsychotique instauré.

Contre-indication

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Patients ne pouvant être soumis à des analyses de sang régulières.
- Antécédent de granulopénie ou d'agranulocytose toxique ou idiosyncrasique (sauf si elle résulte d'une chimiothérapie antérieure).
- Antécédent d'agranulocytose induite par CLOZAPINE ACCORD.
- Un traitement par CLOZAPINE ACCORD ne doit pas être initié en même temps que des substances connues pour avoir un fort potentiel d'induction d'une agranulocytose ; l'administration concomitante d'antipsychotiques retard n'est pas recommandée.
- Insuffisance médullaire fonctionnelle.
- Epilepsie non contrôlée.
- Psychose alcoolique ou induite par d'autres toxiques, intoxication médicamenteuse, états comateux.
- Collapsus circulatoire et/ou dépression du SNC quelle que soit l'étiologie.
- Troubles rénaux ou cardiaques sévères.
- Affection hépatique active accompagnée de nausées, anorexie ou ictère ; affection hépatique progressive, insuffisance hépatique.
- Iléus paralytique.

Grossesse & Allaitement

L'administration est possible que si nécessaire, en fonction de la balance bénéfice/risque. L'allaitement est contre indiqué pendant le traitement.

Interactions médicamenteuses

CYP1A2

Médicaments dépresseurs de la moelle osseuse	Contre-indication
Alcool	Contre-indication
Inhibiteurs du Cyp 1A2 (Caféine, pérazine, inhibiteurs de la recapture de sérotonine, contraceptifs hormonaux...)	Précaution d'emploi Diminuer la posologie
Inducteurs enzymatiques du Cyp 1A2 (Oméprazole...)	Précaution d'emploi Augmenter la posologie
Benzodiazépine	Précaution d'emploi
Médicaments anticholinergiques	Association déconseillée
Médicaments antihypertenseurs	Association déconseillée
IMAOs, dépresseurs du SNC	Association déconseillée
Substances à forte liaison protéique (warfarine, digoxine...)	Association déconseillée
Phénytoïne, lithium	Association déconseillée



FICHE DE BON USAGE MEDICAMENTS **PSYCHIATRIE** **ANTIPSYCHOTIQUE ATYPIQUE**

Agranulocytose

Emploi de ce médicament est limité aux patients :

- qui ont initialement une numération formule leucocytaire normale (nombre de GB $\geq 3500/\text{mm}^3$ [$3,5 \times 10^9/\text{l}$] et nombre absolu de PNN $\geq 2000/\text{mm}^3$ [$2 \times 10^9/\text{l}$]) et,
- chez lesquels les nombres de GB et de PNN pourront être déterminés régulièrement, c'est à dire : une fois par semaine pendant les 18 premières semaines, puis au moins toutes les 4 semaines au-delà. Cette surveillance doit être poursuivie tout au long du traitement et pendant les 4 semaines qui suivent l'arrêt complet de la clozapine.

L'arrêt immédiat de la clozapine est impératif si le nombre de GB baisse à moins de $3000/\text{mm}^3$ ($3 \times 10^9/\text{l}$) ou le nombre absolu de PNN à moins de $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) à quelque moment que ce soit durant un traitement par clozapine. Pas de réexposition à la clozapine.

Numération - formule leucocytaire		Conduite à tenir
GB/ mm^3 (l)	PNN/ mm^3 (l)	
≥ 3500 ($\geq 3,5 \times 10^9$)	≥ 2000 ($\geq 2 \times 10^9$)	Continuer le traitement par clozapine
Entre ≥ 3000 et < 3500 ($\geq 3 \times 10^9$ et $< 3,5 \times 10^9$)	Entre ≥ 1500 et < 2000 ($\geq 1,5 \times 10^9$ et $< 2 \times 10^9$)	Continuer le traitement par clozapine et contrôler la NFS deux fois par semaine jusqu'à ce que les numérations se stabilisent ou augmentent
< 3000 ($< 3 \times 10^9$)	< 1500 ($< 1,5 \times 10^9$)	Arrêter immédiatement le traitement par clozapine, contrôler la NFS tous les jours jusqu'à normalisation hématologique et surveiller les signes d'infection. Ne pas réexposer le patient à la clozapine.

Précautions d'emploi & Surveillance

- Traitement plus de 18 semaines et interrompu plus de 3 jours mais moins de 4 semaines : Contrôle une fois par semaine pendant 6 semaines.
- Traitement interrompu pendant 4 semaines ou plus : contrôle hebdomadaire requis pendant les 18 semaines suivant la reprise à posologie progressive du traitement.

Prudence chez des patients ayant une intolérance au galactose, un déficit en lactase, une malabsorption du glucose-galactose, en cas d'éosinophilie (arrêt recommandé à plus de $3000/\text{mm}^3$), de thrombopénie (arrêt en dessous de $5000/\text{mm}^3$), d'hypotension orthostatique, de trouble cardiovasculaire, de facteurs de risque d'AVC, de thromboembolie, d'antécédent d'épilepsie, d'hypertrophie de la prostate, de glaucome à angle fermé, de constipation, de fièvre, de chute,

Si myocardite ou cardiomyopathie suspectée → traitement interrompu immédiatement et patient adressé d'urgence à un cardiologue.

Risque métabolique : aggravation du profil métabolique :

- **Prise de poids ;**
- **Anomalies du bilan lipidique ;**
- **Hyperglycémie et/ou l'apparition ou l'exacerbation d'un diabète parfois associée à une cétoacidose ou un coma**

Insuffisance hépatique

Surveillance régulière de la fonction hépatique. 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



FICHE DE BON USAGE MEDICAMENTS **PSYCHIATRIE** **ANTIPSYCHOTIQUE ATYPIQUE**

traitement par clozapine doit être arrêté. Il ne pourra être réinstauré qu'après la normalisation du bilan biologique hépatique.

Patients âgés de 60 ans et plus

Instauration du traitement à une plus faible dose.

Augmentation de la mortalité chez les sujets âgés atteints de démence. La clozapine n'est pas indiquée dans le traitement des troubles comportementaux liés à la démence.

Documents de référence

Journal Officiel
Avis de la CT
RCP
Base de données publique des médicaments: <http://www.medicaments.gouv.fr>.
Theriaque.org
Vidal
Information sécurité patients ANSM
Mise au point pharmacovigilance AFSSAPS, mars 2010