



CLOZARIL^{MD}

(clozapine) est indiqué dans le traitement symptomatique de la schizophrénie réfractaire¹.

RASC^{MD}

a été conçu pour soutenir les patients dans leur parcours de soins.



Schizophrénie réfractaire
et lignes directrices

Protocole
de traitement

Surveillance
hématologique

Posologie

Profil d'innocuité

Renseignements
importants sur l'innocuité

Programme de soutien
aux patients du RASC^{MD}

Schizophrénie réfractaire et lignes directrices

Qui sont vos patients réfractaires au traitement²?

Essai d'un 1^{er} antipsychotique	AP oral : Après au moins 6 semaines et à au moins la moitié de la posologie thérapeutique permise AP injectable à action prolongée : Au moins 6 semaines après l'atteinte de l'état d'équilibre
Essai d'un 2^e antipsychotique	AP oral : Après au moins 6 semaines et à au moins la moitié de la posologie thérapeutique permise AP injectable à action prolongée : Au moins 6 semaines après l'atteinte de l'état d'équilibre
La schizophrénie résistante au traitement antipsychotique (SRT) se définit par : La persistance d' au moins 2 symptômes positifs avec un niveau de sévérité minimal modéré , ou d' un seul symptôme positif d'une sévérité élevée ou plus importante , après 2 essais adéquats ou plus avec différents médicaments antipsychotiques	
Essai de la clozapine	Au moins 8 semaines, mais idéalement 12, à une dose de ≥ 400 mg/jour; si possible, on suggère d'obtenir des concentrations minimales de ≥ 350 ng/mL (1 100 nM/L) avec les doses unquotidiennes et ≥ 250 ng/mL avec les doses divisées de manière égale
Après un essai adéquat du traitement par la clozapine, si les critères ci-dessus sont remplis, le descriptif « schizophrénie réfractaire à la clozapine » devrait être ajouté au dossier.	

» **Environ 25 % à 30 %** des patients atteints de schizophrénie répondent aux critères de la **schizophrénie réfractaire**² «

Les lignes directrices canadiennes pour la schizophrénie mentionnent que des lignes directrices établies ont reconnu la clozapine comme le seul traitement indiqué contre la schizophrénie résistante au traitement².

1^{ère} recommandation :	2^{ème} recommandation :
La clozapine devrait être offerte aux patients atteints d'une schizophrénie réfractaire. (Recommandation de Grade A*)	La clozapine devrait être envisagée pour les patients atteints d'une schizophrénie qui n'ont pas répondu à 2 antipsychotiques. (Recommandation de Grade B†)

Veuillez consulter les lignes directrices canadiennes pour la schizophrénie pour obtenir les renseignements complets.

CLOZARIL^{MD} (clozapine) sous forme de comprimés 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 négatifs¹.

AP : antipsychotique.

* Recommandation de Grade A : Au moins une méta-analyse, une revue systématique ou un essai contrôlé à répartition aléatoire noté « 1++ » et directement applicable à la population cible, ou un ensemble de données probantes issues d'études notées « 1+ » qui sont directement applicables à la population cible et qui démontrent une cohérence générale des résultats.

† Recommandation de Grade B : Un ensemble de données probantes issues d'études classées « 2++ » qui sont directement applicables à la population cible et qui démontrent une cohérence générale des résultats ou extrapolent les données d'études notées « 1++ » ou « 1+ ».

1++ : Des méta-analyses de grande qualité, des revues systématiques d'essais contrôlés à répartition aléatoire ou d'essais contrôlés à répartition aléatoire à très faible risque de biais.

1+ : Des méta-analyses bien menées, des revues systématiques ou des essais contrôlés à répartition aléatoire à faible risque de biais.

2++ : Des revues systématiques de grande qualité d'études cas-témoins ou de cohortes, ou des études cas-témoins ou de cohortes de grande qualité à très faible risque de confusion ou de biais et à grande probabilité de causalité.

Aperçu du protocole de traitement par CLOZARIL^{MD1}

		Amorce du traitement par CLOZARIL ^{MD}	Reprise du traitement par CLOZARIL ^{MD} après une interruption
Prescripteur			Il ne faut pas reprendre le traitement chez : • Les patients qui l'ont interrompu à la suite d'une neutropénie associée à la clozapine (NAN de < 1,5 x 10⁹/L) (c.-à-d. les patients qui ont reçu l'interdiction de reprendre le traitement); • Les patients qui présentent une myocardite provoquée par la clozapine.
	Examen physique	S'assurer que le patient ne présente aucune contre-indication.	S'assurer que le patient ne présente aucune contre-indication.
	Évaluation cardiaque	Chez les patients ayant des antécédents familiaux d'insuffisance cardiaque.	S'assurer que le patient ne présente aucune contre-indication. Chez un patient ayant souffert d'un arrêt respiratoire ou cardiaque suivant l'administration de la dose initiale et chez qui on a pu par la suite atteindre avec succès une dose thérapeutique, la reprise du traitement doit se faire avec une extrême prudence, même si le traitement n'a été interrompu que depuis 24 heures.
	Consentement éclairé	Le consentement à participer au Réseau assistance et soutien CLOZARIL ^{MD} (RASC ^{MD}) est nécessaire.	
	Formule sanguine complète (FSC)	Exigence : FSC de référence Offrir aux patients une demande d'analyses de laboratoire pour une FSC avec numération différentielle chaque semaine.	Exigence : Nouvelle FSC de référence Offrir aux patients une demande d'analyses de laboratoire pour une FSC avec numération différentielle en fonction de la fréquence des épreuves sanguines.
	Autre surveillance clinique	Évaluation initiale et suivi périodique : glycémie, profil lipidique et poids corporel/IMC	
	Autres éléments à considérer		Pour la reprise du traitement après 2 jours d'interruption ou plus : Reprendre le traitement en administrant 12,5 mg une ou deux fois par jour, lors du 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. Pour la reprise du traitement après 3 jours d'interruption ou plus : Une surveillance hématologique hebdomadaire devra être réalisée pendant une période supplémentaire de 6 semaines.
	Inscription au RASC ^{MD} et mise à jour	Le consentement de tous les patients traités par CLOZARIL ^{MD} doit être obtenu. L'inscription des patients dans le système RASC ^{MD} est également requise, tout comme l'inscription de leur lieu de résidence actuel, de leur médecin traitant, de leur laboratoire et de leur pharmacien. Demander de recevoir un formulaire par télécopieur en appelant le RASC ^{MD} au 1 800 267-2726 OU Télécharger le formulaire du RASC ^{MD} ICI pour inscrire vos patients.	
		Remplir la section 4. Le traitement peut débuter après l'inscription.	Remplir la section 4 pour mettre à jour le prescripteur.

Pour plus de détails, veuillez consulter la monographie de CLOZARIL^{MD}.
Des conseillers expérimentés du RASC^{MD} sont également disponibles pour répondre à vos questions : 1 800 267-2726.

Aperçu du protocole de traitement par CLOZARIL^{MD1}

		Amorce du traitement par CLOZARIL ^{MD}	Reprise du traitement par CLOZARIL ^{MD} après une interruption
Pharmacien	Exécution de l'ordonnance de CLOZARIL ^{MD}	Après avoir confirmé qu'une surveillance hématologique a été réalisée pour la période actuelle, exécuter l'ordonnance de CLOZARIL ^{MD} toutes les semaines, toutes les deux semaines ou toutes les quatre semaines.	
	Marques de clozapine	Le changement de traitement d'un patient d'une marque de clozapine à une autre 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.	
	Inscription au RASC ^{MD} et mise à jour	Le consentement de tous les patients traités par CLOZARIL ^{MD} doit être obtenu. L'inscription des patients dans le système RASC ^{MD} est également requise, tout comme l'inscription de leur lieu de résidence actuel, de leur médecin traitant, de leur laboratoire et de leur pharmacien. Demander de recevoir un formulaire par télécopieur en appelant le RASC ^{MD} au 1 800 267-2726 OU Télécharger le formulaire du RASC ^{MD} ICI pour inscrire vos patients. Remplir la section 3.	

Pour plus de détails, veuillez consulter la monographie de CLOZARIL^{MD}.
Des conseillers expérimentés du RASC^{MD} sont également disponibles pour répondre à vos questions : 1 800 267-2726.

Les résultats des analyses hématologiques sont facilement accessibles avec RASC^{MD} Pronto^{MD}

CLOZARIL^{MD} n'est offert que par l'intermédiaire du système de distribution du RASC^{MD}, qui assure l'exécution d'analyses hématologiques toutes les semaines, toutes les deux semaines ou toutes les quatre semaines avant que ne soit remise la provision de CLOZARIL^{MD}¹.



Un dispositif d'analyse du sang capillaire au point de service conçu pour immédiatement mesurer les résultats hématologiques et les téléverser automatiquement sur le profil du patient dans le RASC^{MD}

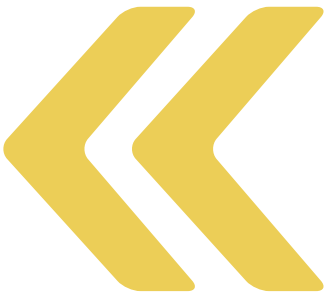


Tableau de consultation rapide des données hématologiques¹

Comment le RASC^{MD} définit les résultats associés au NAN établis en laboratoire³

Vert (valeurs normales pour un traitement par la clozapine)	➤	
Alerte(s) jaune(s)	➤	
Alerte(s) rouge(s)	➤	

Une évaluation supplémentaire pourrait être nécessaire afin de déterminer si la neutropénie initiale est une neutropénie ethnique bénigne (NEB). Envisager une consultation en hématologie avant d'amorcer le traitement par CLOZARIL^{MD} ou durant le traitement, au besoin. L'algorithme pour la prise en charge en fonction du NAN est différent chez les patients atteints de neutropénie ethnique bénigne (NEB) durant le traitement par CLOZARIL^{MD} en raison de leur NAN qui est inférieur au départ.

Veuillez consulter la monographie de CLOZARIL^{MD} pour obtenir les renseignements complets relatifs à la surveillance hématologique.

Les résultats des analyses hématologiques sont facilement accessibles avec RASC^{MD} Pronto^{MD}

CLOZARIL^{MD} n'est offert que par l'intermédiaire du système de distribution du RASC^{MD}, qui assure l'exécution d'analyses hématologiques toutes les semaines, toutes les deux semaines ou toutes les quatre semaines avant que ne soit remise la provision de CLOZARIL^{MD}¹.



Un dispositif d'analyse du sang capillaire au point de service conçu pour immédiatement mesurer les résultats hématologiques et les téléverser automatiquement sur le profil du patient dans le RASC^{MD}

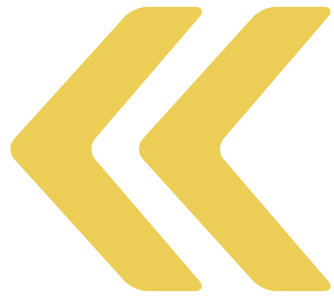


Tableau de consultation rapide des données hématologiques¹

Comment le RASC^{MD} définit les résultats associés au NAN établis en laboratoire³

Vert (valeurs normales pour un traitement par la clozapine) 	
- NAN $\geq 2,0 \times 10^9/L$ - Patient présentant une NEB : NAN $\geq 1,0 \times 10^9/L$	- Poursuivre le traitement par CLOZARIL^{MD} - Surveiller les patients admissibles* : - Chaque semaine pendant les 26 premières semaines - Toutes les 2 semaines pour les 26 semaines suivantes - Toutes les 4 semaines après 52 semaines
Alerte(s) jaune(s) 	
Alerte(s) rouge(s) 	

Une évaluation supplémentaire pourrait être nécessaire afin de déterminer si la neutropénie initiale est une neutropénie ethnique bénigne (NEB). Envisager une consultation en hématologie avant d'amorcer le traitement par CLOZARIL^{MD} ou durant le traitement, au besoin. L'algorithme pour la prise en charge en fonction du NAN est différent chez les patients atteints de neutropénie ethnique bénigne (NEB) durant le traitement par CLOZARIL^{MD} en raison de leur NAN qui est inférieur au départ.

Veuillez consulter la monographie de CLOZARIL^{MD} pour obtenir les renseignements complets relatifs à la surveillance hématologique.

NAN : nombre absolu de polynucléaires neutrophiles. **NEB** : neutropénie ethnique bénigne.

* Le changement d'un schéma posologique hebdomadaire à « une fois toutes les deux semaines », puis à « une fois toutes les quatre semaines » devrait être fondé sur :

- le profil hématologique du patient
- le jugement clinique du médecin traitant
- l'opinion d'un hématologue-conseil (si cela est jugé approprié)
- la préférence du patient en ce qui a trait à la fréquence des épreuves sanguines.

On doit considérer, lors de l'évaluation clinique, les éléments qui peuvent constituer des facteurs de risque supplémentaires pour le patient. Une surveillance hématologique hebdomadaire devra être réalisée pendant une période supplémentaire de 6 semaines si le traitement est interrompu pendant plus de 3 jours. Si le traitement par la clozapine est interrompu pendant 4 semaines ou plus, une surveillance hebdomadaire s'impose pendant une période supplémentaire de 26 semaines.

Les résultats des analyses hématologiques sont facilement accessibles avec RASC^{MD} Pronto^{MD}

CLOZARIL^{MD} n'est offert que par l'intermédiaire du système de distribution du RASC^{MD}, qui assure l'exécution d'analyses hématologiques toutes les semaines, toutes les deux semaines ou toutes les quatre semaines avant que ne soit remise la provision de CLOZARIL^{MD}¹.



Un dispositif d'analyse du sang capillaire au point de service conçu pour immédiatement mesurer les résultats hématologiques et les téléverser automatiquement sur le profil du patient dans le RASC^{MD}

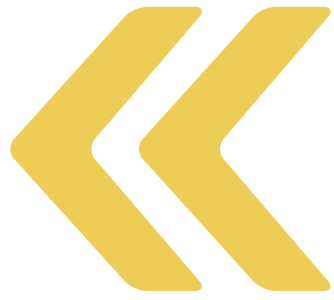


Tableau de consultation rapide des données hématologiques¹

Comment le RASC^{MD} définit les résultats associés au NAN établis en laboratoire³

Vert (valeurs normales pour un traitement par la clozapine)	➤	
Alerte(s) jaune(s)	➤	
NAN dans la plage de : • $\geq 1,5 \times 10^9/L$ à $< 2,0 \times 10^9/L$ • Patient présentant une NEB : $NAN \geq 0,5$ à $< 1,0 \times 10^9/L$ Prêter une attention particulière aux symptômes pseudo-grippaux ou à tout autre symptôme pouvant suggérer une infection (fièvre, mal de gorge ou tout autre signe d'infection).		• Assurer la surveillance hématologique au moins 2 fois par semaine jusqu'à ce que le NAN se stabilise ou augmente • Poursuivre le traitement par CLOZARIL^{MD}
Alerte(s) rouge(s)	➤	

Une évaluation supplémentaire pourrait être nécessaire afin de déterminer si la neutropénie initiale est une neutropénie ethnique bénigne (NEB). Envisager une consultation en hématologie avant d'amorcer le traitement par CLOZARIL^{MD} ou durant le traitement, au besoin. L'algorithme pour la prise en charge en fonction du NAN est différent chez les patients atteints de neutropénie ethnique bénigne (NEB) durant le traitement par CLOZARIL^{MD} en raison de leur NAN qui est inférieur au départ.

Veuillez consulter la monographie de CLOZARIL^{MD} pour obtenir les renseignements complets relatifs à la surveillance hématologique.

NAN : nombre absolu de polynucléaires neutrophiles. **NEB** : neutropénie ethnique bénigne.

Les résultats des analyses hématologiques sont facilement accessibles avec RASC^{MD} Pronto^{MD}

CLOZARIL^{MD} n'est offert que par l'intermédiaire du système de distribution du RASC^{MD}, qui assure l'exécution d'analyses hématologiques toutes les semaines, toutes les deux semaines ou toutes les quatre semaines avant que ne soit remise la provision de CLOZARIL^{MD}¹.



Un dispositif d'analyse du sang capillaire au point de service conçu pour immédiatement mesurer les résultats hématologiques et les téléverser automatiquement sur le profil du patient dans le RASC^{MD}

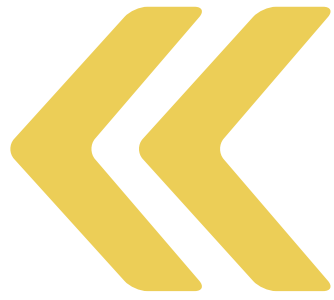


Tableau de consultation rapide des données hématologiques¹

Comment le RASC^{MD} définit les résultats associés au NAN établis en laboratoire³

Vert (valeurs normales pour un traitement par la clozapine)	➤	
Alerte(s) jaune(s)	➤	
Alerte(s) rouge(s)	➤	
- NAN < 1,5 × 10⁹/L - Patient présentant une NEB : NAN < 0,5 × 10⁹/L Il convient d'envisager des mesures d'isolement protectrices si : - NAN < 0,5 × 10⁹/L En cas de signes d'infection, des cultures appropriées doivent être réalisées et un traitement antibiotique adapté doit être mis en place. Suspendre immédiatement le traitement par CLOZARIL^{MD} et surveiller le patient de près. Il est recommandé d'obtenir la confirmation des valeurs hématologiques dans les 24 heures. Arrêter immédiatement le traitement par CLOZARIL^{MD} si les résultats sont confirmés. Si le traitement est interrompu en raison d'une neutropénie, une surveillance hématologique doit être effectuée au moins deux fois par semaine jusqu'à ce que le NAN revienne à la normale (≥ 2,0 × 10⁹/L). Chez les patients présentant une NEB : Effectuer une surveillance hématologique au moins deux fois par semaine jusqu'à ce que le NAN soit ≥ 1,0 × 10⁹/L. Surveiller attentivement toute manifestation de symptômes pseudo-grippaux ou de tout autre symptôme pouvant indiquer une infection (p. ex., fièvre, mal de gorge ou tout autre signe d'infection). Attribuer immédiatement au patient le statut d'interdiction de reprise du traitement pour cause de neutropénie associée à la clozapine. Le traitement par CLOZARIL^{MD} ne doit pas être repris. Consulter un hématologue du RASC^{MD}.		

Une évaluation supplémentaire pourrait être nécessaire afin de déterminer si la neutropénie initiale est une neutropénie ethnique bénigne (NEB). Envisager une consultation en hématologie avant d'amorcer le traitement par CLOZARIL^{MD} ou durant le traitement, au besoin. L'algorithme pour la prise en charge en fonction du NAN est différent chez les patients atteints de neutropénie ethnique bénigne (NEB) durant le traitement par CLOZARIL^{MD} en raison de leur NAN qui est inférieur au départ.

Veuillez consulter la monographie de CLOZARIL^{MD} pour obtenir les renseignements complets relatifs à la surveillance hématologique.

NAN : nombre absolu de polynucléaires neutrophiles. **NEB** : neutropénie ethnique bénigne.

Comment reprendre la fréquence de la surveillance hématologique après une interruption de traitement de plus de 3 jours¹

Durée du traitement avant l'interruption					
Moins de 6 mois		Entre 6 et 12 mois		Plus de 12 mois	
Interruption de plus de 3 jours, mais de 4 semaines ou moins	Interruption de plus de 4 semaines	Interruption de plus de 3 jours, mais de 4 semaines ou moins	Interruption de plus de 4 semaines	Interruption de plus de 3 jours, mais de 4 semaines ou moins	Interruption de plus de 4 semaines
Surveillance hebdomadaire supplémentaire pendant 6 semaines	Surveillance hebdomadaire pendant 6 mois	Surveillance hebdomadaire pendant 6 semaines, puis retour à une surveillance toutes les 2 semaines pendant 6 mois	Surveillance hebdomadaire pendant 6 mois, puis retour à une surveillance toutes les 2 semaines pendant 6 mois	Surveillance hebdomadaire pendant 6 semaines, puis retour à une surveillance toutes les 4 semaines	Surveillance hebdomadaire pendant 6 mois, puis surveillance toutes les 2 semaines pendant 6 mois et ensuite surveillance toutes les 4 semaines

- La surveillance doit se poursuivre tout au long du traitement.
- Il n’est pas nécessaire de modifier la fréquence de la surveillance si le traitement est interrompu pendant 3 jours ou moins.

La clozapine ne peut être utilisée qu’avec la garantie que des analyses hématologiques seront effectuées de façon régulière. Ce système requiert :

- l’obtention, par le médecin, du consentement de tous les patients traités par CLOZARIL^{MD};
- l’inscription du patient, de son lieu de résidence, du médecin traitant, du laboratoire et du pharmacien dans la base de données du RASC^{MD};
- la tenue d’un système de base de données nationale spécifique à HLS Therapeutics inc. servant à surveiller les résultats hématologiques des patients traités par CLOZARIL^{MD} et à transmettre rapidement (dans les 24 h suivant la réception des résultats des analyses de laboratoire) les renseignements au médecin traitant et au pharmacien ou à la pharmacie;
- la capacité d’identifier les patients qui ont reçu le statut d’interdiction de reprise du traitement. Dans le cadre de ce processus, HLS Therapeutics inc. doit être en mesure de fournir aux autres distributeurs homologués de clozapine[†] et d’obtenir de ces derniers le statut d’interdiction de reprise du traitement et le statut hématologique de tous les patients. HLS Therapeutics inc. doit être en mesure de fournir ces renseignements dans les 24 heures suivant la réception d’une demande par écrit.

Le médecin ne doit prescrire CLOZARIL^{MD} qu’après avoir vérifié le statut d’interdiction de reprise du traitement et le statut hématologique du patient.

Afin d’assurer l’efficacité du système de distribution, les médecins traitants doivent veiller à ce que les analyses hématologiques soient réalisées à la fréquence requise et que des dispositions soient prises pour que les résultats soient acheminés au RASC^{MD}. Pour obtenir de plus amples renseignements sur le système de distribution du RASC^{MD}, les médecins peuvent composer sans frais le 1 800 267-2726.

Autres systèmes de surveillance et de distribution

Entre 1991 et 2003, la clozapine était distribuée par un seul fabricant et les patients étaient surveillés au moyen du registre et du système de distribution spécifique à ce fabricant. L’introduction de clozapine produite par d’autres fabricants a eu pour conséquence la mise sur pied de registres et de systèmes de distribution propres à chaque fabricant. Afin d’assurer une utilisation sécuritaire et une surveillance continue des patients traités avec la clozapine, le médecin doit obtenir le consentement du patient pour le partage possible de données hématologiques et d’autres données d’innocuité entre les registres de clozapine.

Le changement de traitement d’un patient d’une marque de clozapine à une autre ne doit pas être effectué sans qu’un formulaire d’inscription du patient propre au nouveau registre n’ait été complété et signé par le médecin prescripteur. Si le traitement d’un patient est changé 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.

[†] Un « distributeur homologué » est un fabricant qui détient un avis de conformité pour la commercialisation de la clozapine.

Dose recommandée et adaptation de la posologie¹

Jour 1	12,5 mg 1 f.p.j. ou 2 f.p.j.	Il convient d’adapter prudemment la posologie et de fractionner les doses afin de réduire au minimum les risques d’hypotension artérielle, de convulsions et de sédation
Jour 2	25 mg 1 f.p.j. ou 2 f.p.j.	
Semaines 1 et 2	Hausses de 25 à 50 mg/jour	Si elle est bien tolérée, la dose peut être augmentée à raison de hausses quotidiennes de 25 à 50 mg
	Dose cible de 300 à 450 mg/jour	Si elle est bien tolérée, la dose peut être augmentée jusqu’à ce que la dose cible de 300 à 450 mg/jour soit atteinte au bout d’une période de deux semaines Au-dessus de ce palier, la posologie ne peut être augmentée qu’une ou deux fois par semaine et tout au plus de 100 mg à la fois
Posologie thérapeutique	300 à 600 mg/jour administrés en doses fractionnées	Chez la plupart des patients, on peut s’attendre à ce que l’efficacité antipsychotique se situe dans un éventail 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	600 à 900 mg/jour La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 900 mg	Il peut arriver que les patients nécessitent des doses supérieures jusqu’à 900 mg/jour pour obtenir un effet thérapeutique acceptable Avant d’envisager une hausse de la posologie, il convient d’accorder suffisamment de temps au patient pour qu’il réagisse à la dose administrée Remarque : Une augmentation des effets indésirables (en particulier, les convulsions) aux doses de ≥ 600 mg/jour est possible
Entretien	Diminution graduelle de la dose pour atteindre la dose cible	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 Lorsque la posologie ne dépasse pas 200 mg/jour, il peut être approprié d’administrer le médicament une fois par jour au coucher. L’état des patients doit être périodiquement réévalué pour déterminer s’il y a lieu de poursuivre le traitement d’entretien
	Dose cible de 150 à 300 mg/jour administrés en doses fractionnées	

Après au moins 24 heures d’arrêt complet du neuroleptique, le traitement par CLOZARIL^{MD} peut être instauré. Aucun autre neuroleptique ne devrait être utilisé en association avec CLOZARIL^{MD}.

Patients âgés de 60 ans ou plus : Chez les personnes âgées de 60 ans ou plus, le traitement doit être amorcé à une dose particulièrement faible de CLOZARIL^{MD} (administration unique de 12,5 mg le premier jour); la posologie doit ensuite être augmentée lentement, jusqu’à un maximum de 25 mg/jour.

Troubles cardiovasculaires : Les troubles cardiovasculaires graves font partie des contre-indications du médicament. CLOZARIL^{MD} doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une maladie cardiovasculaire, une maladie pulmonaire, ou les deux à la fois, en particulier chez ceux qui souffrent d’arythmies cardiaques ou de troubles de la conduction. Chez ces patients, la recommandation d’augmenter la dose de façon graduelle doit être appliquée avec le plus grand soin.

Insuffisance rénale : Chez les patients atteints d’insuffisance rénale légère ou modérée, la dose initiale de CLOZARIL^{MD} doit être de 12,5 mg, administrée le premier jour du traitement, et l’augmentation de la dose doit se faire lentement, par petits paliers.

Insuffisance hépatique : Chez les patients atteints d’insuffisance hépatique, le traitement par CLOZARIL^{MD} doit être administré avec prudence et assorti d’une surveillance régulière de la fonction hépatique.

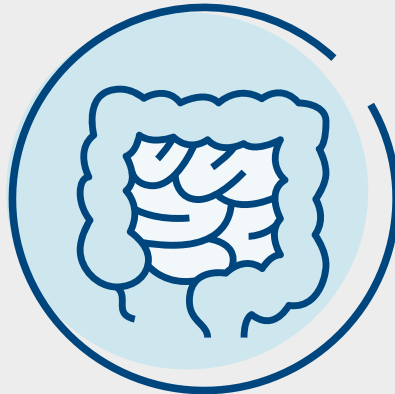
Veillez consulter la monographie de CLOZARIL^{MD} pour obtenir tous les renseignements relatifs à la posologie et à l’administration.



Effets indésirables du médicament¹

Les effets indésirables les plus graves de CLOZARIL^{MD} sont la neutropénie, les convulsions, les effets cardiovasculaires et la fièvre.

Effets indésirables qui sont apparus en cours de traitement chez ≥ 5 % des patients ayant pris de la clozapine durant les études cliniques

			% des patients (N = 842)
Effet indésirable	 Affections du système nerveux	Somnolence/sédation	39
		Étourdissements/vertige	19
		Céphalées	7
		Tremblements	6
	 Affections cardiaques	Tachycardie	25*
	 Affections vasculaires	Syncope	6
		Hypotension artérielle	9
	 Affections gastro-intestinales	Constipation	14
		Nausées	5
		Sécheresse de la bouche	6
	 Affections du système nerveux autonome	Sialorrhée	31
		Hyperhydrose (sudation)	6
		Troubles de la vue	5
	 Divers	Fièvre	5

* Taux calculé au sein d'une population d'environ 1 700 sujets exposés au cours de l'évaluation clinique préalable à la commercialisation de la clozapine.
D'après la monographie de CLOZARIL^{MD}.

Renseignements importants sur l’innocuité

Indication et usage clinique non mentionnés ailleurs :

- CLOZARIL^{MD} (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 de neutropénie 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 correspond à une réaction défavorable insupportable, survenant au cours d’un traitement par les antipsychotiques classiques et qui empêche l’utilisation de doses suffisantes pour obtenir un effet thérapeutique adéquat.
- En raison du risque important de neutropénie 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. Le risque de convulsions est proportionnel à la dose et celles-ci sont plus susceptibles de survenir lorsque la dose est augmentée rapidement. Il convient d’accroître la dose graduellement et d’utiliser des doses fractionnées. Il faut faire preuve de prudence chez les patients qui présentent des antécédents ou des facteurs de risque de convulsions.
- La clozapine ne peut être utilisée qu’avec la garantie que des analyses hématologiques seront effectuées de façon régulière par le RASC^{MD}.
- CLOZARIL^{MD} ne doit être prescrit qu’après vérification du statut d’interdiction de reprise du traitement et du statut hématologique du patient.
- Il faut obtenir le consentement du patient pour le partage possible de données hématologiques et d’autres données d’innocuité entre les registres de clozapine.
- Le changement de traitement d’un patient d’une marque de clozapine à une autre 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.
- CLOZARIL^{MD} n’est pas indiqué chez les enfants (< 18 ans).
- CLOZARIL^{MD} doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées (> 60 ans).

Contre-indications :

- Troubles myéloprolifératifs, ou antécédents d’agranulocytose toxique ou idiosyncrasique ou encore de granulocytopénie grave (sauf si ces dernières ont été provoquées par une chimiothérapie antérieure); la clozapine ne doit pas être utilisée en concomitance avec d’autres substances connues pour supprimer la fonction médullaire

- Affection hépatique active associée à des nausées, de l’anorexie ou à un ictère; une maladie du foie évolutive; ou une insuffisance hépatique
- Patients incapables de subir des analyses sanguines
- Dépression grave du système nerveux central ou états comateux
- Néphropathie ou cardiopathie (p. ex., une myocardite) graves
- Iléus paralytique
- Épilepsie non maîtrisée

Mises en garde et précautions les plus importantes :

Neutropénie grave (agranulocytose) : Le traitement par CLOZARIL^{MD} a été associé à une neutropénie grave, définie comme un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 0,5 x 10⁹/L. Une neutropénie grave peut entraîner une infection grave ou le décès. Avant d’instaurer le traitement par CLOZARIL^{MD}, le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles doit être d’au moins ≥ 2,0 x 10⁹/L au départ dans la population générale; il doit être d’au moins 1,0 x 10⁹/L chez les patients qui présentent une neutropénie bénigne documentée liée à l’origine ethnique. Un suivi hématologique régulier est nécessaire avant de prescrire ce médicament, en raison du risque important d’un tel effet indésirable potentiellement fatal. Il faut aviser les patients de signaler immédiatement la survenue d’une léthargie, d’une faiblesse, d’une fièvre, d’un mal de gorge, de symptômes évoquant la grippe ou de tout autre signe d’infection. En raison du risque de neutropénie grave, CLOZARIL^{MD} n’est offert que par l’intermédiaire du système de distribution du RASC^{MD}, qui assure 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 CLOZARIL^{MD} pour la période suivante.

Myocardite, péricardite, cardiomyopathie et insuffisance mitrale : Des cas de myocardite et de cardiomyopathie fatals ont été observés lors du traitement par CLOZARIL^{MD}. Il convient d’interrompre le traitement par CLOZARIL^{MD} et d’obtenir une évaluation de la fonction cardiaque si une myocardite, une péricardite ou une cardiomyopathie sont soupçonnées. Une myocardite ou une cardiomyopathie doivent être envisagées en présence d’une douleur thoracique, de tachycardie, de palpitations, de dyspnée, de fièvre, de symptômes évoquant la grippe, d’hypotension, ou de modifications de l’ECG. En règle générale, les patients qui ont des antécédents de myocardite ou de cardiomyopathie provoquée par la clozapine ne doivent plus être exposés à CLOZARIL^{MD}.

Mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence : Les patients âgés atteints de démence qui sont traités par un antipsychotique courent un risque accru de décès comparativement à ceux qui reçoivent un placebo. CLOZARIL^{MD} n’est pas approuvé chez les patients âgés atteints de démence.

Renseignements importants sur l'innocuité

Autres mises en garde et précautions pertinentes :

- Risque de fièvre, possibilité d'un processus infectieux sous-jacent ou d'une dyscrasie sanguine
- Activité anticholinergique : la prudence est de mise en présence d'une hypertrophie de la prostate, d'un glaucome à angle fermé ou d'un iléus paralytique. Surveiller les signes précoces de l'apparition de la constipation
- Effets de rebond ou de retrait
- Autres effets secondaires cardiovasculaires et respiratoires
- Prolongation de l'intervalle QT
- Thromboembolie veineuse
- Conduite de véhicules et utilisation de machines
- Changements métaboliques (hyperglycémie, dyslipidémie et gain pondéral). Surveiller la glycémie, le poids corporel et les taux de lipides
- Priapisme
- Éosinophilie
- Thrombocytopénie : on recommande de cesser le traitement par CLOZARIL^{MD} si le nombre de plaquettes descend sous 50,0 x 10⁹/L
- Hépatotoxicité : surveiller les signes et symptômes de l'hépatotoxicité, et effectuer des épreuves de la fonction hépatique. Cesser le traitement par CLOZARIL^{MD} si l'hépatite ou les élévations des transaminases associées à des symptômes systémiques sont causées par la clozapine
- Insuffisance hépatique : effectuer des épreuves régulières de la fonction hépatique. Mettre fin au traitement par CLOZARIL^{MD} si les résultats de ces épreuves révèlent une élévation des valeurs ou si des symptômes d'ictère font leur apparition
- Convulsions
- Chutes
- Syndrome malin des neuroleptiques
- Dyskinésie tardive

- Insuffisance rénale
- Réactions cutanées graves : syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie, symptômes généraux (syndrome DRESS) et pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG). Interrompre le traitement par CLOZARIL^{MD} en cas de réaction cutanée grave
- Femmes enceintes : pour surveiller les effets du médicament chez les femmes exposées à CLOZARIL^{MD} pendant la grossesse, il est recommandé aux patients et aux professionnels de la santé de signaler les grossesses en communiquant avec le Réseau d'assistance et de soutien CLOZARIL^{MD} (RASC^{MD}) au 1 800 267-2726
- Utilisation chez les femmes en âge de procréer et moyens de contraception
- Femmes qui allaitent
- Ne doit pas être utilisé chez les patients âgés atteints de démence
- Prudence chez les patients à risque de pneumonie par aspiration
- Effets indésirables vasculaires cérébraux (accidents vasculaires cérébraux [AVC] compris) chez les patients âgés atteints de démence
- Administration concomitante de médicaments reconnus pour inhiber l'activité des isoenzymes du cytochrome P450

Pour de plus amples renseignements :

Veuillez consulter la monographie de CLOZARIL^{MD} à l'adresse http://www.hlstherapeutics.com/wp-content/uploads/monograph_pdf/HLS-Clozaril-PM-F.pdf pour obtenir des renseignements importants sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses (en particulier les inhibiteurs ou inducteurs des isoenzymes du cytochrome P450) et la posologie (incluant certaines situations cliniques pour lesquelles une surveillance hématologique pour détecter une hausse de la concentration de clozapine est souhaitable) qui n'ont pas été abordés dans le présent document. Vous pouvez également vous procurer la monographie du produit en appelant au 1 800 267-2726.

Services sur mesure prodigués par une équipe d'experts pour optimiser la prise en charge des patients

- Assistance sans interruption **24 heures sur 24, 7 jours sur 7, 365 jours par année** (même les jours fériés), y compris pour l'utilisation du Portail de soins aux patients RASC^{MD}
- Accès à des **conseillers bilingues spécialisés** pouvant aider à concevoir un plan d'action unique pendant le parcours thérapeutique par CLOZARIL^{MD} de votre patient :
 - Des psychiatres, des cardiologues, des infirmières éducatrices, un hématologue et une nutritionniste
- **RASC^{MD} Pronto^{MD}** : Un **dispositif d'analyse du sang capillaire au point de service** conçu pour simplifier la surveillance hématologique obligatoire chez les patients prenant CLOZARIL^{MD}
 - Contribuant à simplifier la surveillance hématologique périodique requise pour les patients traités par CLOZARIL^{MD}, RASC^{MD} Pronto^{MD} permet d'exécuter des tests sur place et peut mesurer le nombre de globules blancs et de neutrophiles à partir d'une goutte de sang des capillaires.
 - Les résultats sont automatiquement téléversés sur le Portail de soins aux patients RASC^{MD} et, ainsi, rendus accessibles aux équipes de soins de santé en quelques minutes pour plus de commodité.
- **Lablink+** : Une interface bidirectionnelle qui permet la transmission des résultats d'analyse sanguine par voie électronique entre le RASC^{MD} et les systèmes d'information des hôpitaux
- Service d'assistance pour les déplacements
- Protocole concernant la neutropénie ethnique bénigne (NEB)



**POUR TOUTE QUESTION OU DEMANDE, VEUILLEZ APPELER
LE RASC^{MD} AU : 1 800 267-2726**



Références :

1. Monographie de CLOZARIL^{MD}, HLS Therapeutics inc. 10 juillet 2025.
2. Remington G, *et al.* Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. *Can J Psychiatry*. 2017;62(9):604-616.
3. HLS Therapeutics inc. Données internes. 23 janvier 2023.



HLS

HLS Therapeutics inc.
10 Carlson Court, bureau 701
Etobicoke (Ontario) M9W 6L2
www.hlstherapeutics.com



CLOZARIL^{MD}, RASC^{MD} et le Portail de soins aux patients RASC^{MD} et leur conception sont des marques déposées de Novartis AG. Pronto^{MD} est une marque déposée de HLS Therapeutics inc. HLS Therapeutics et la conception de l'arbre sont des marques déposées de HLS Therapeutics inc. Tous droits réservés.
© Droit d'auteur 2026 HLS Therapeutics inc.

janvier 2026 CA-CL-00155-FR

**Schizophrénie réfractaire
et lignes directrices**

**Protocole
de traitement**

**Surveillance
hématologique**

Posologie

Profil d'innocuité

**Renseignements
importants sur l'innocuité**

**Programme de soutien
aux patients du RASC^{MD}**