

CONSEIL DES MÉDECINS, DENTISTES ET PHARMACIENS

COMITÉ DE PHARMACOLOGIE

PROTOCOLE D'UTILISATION DE LA CLOZAPINE

MISE À JOUR – NOVEMBRE 2004

AMENDÉ – FÉVRIER 2009

AMENDÉ – DÉCEMBRE 2012

AMENDÉ – MARS 2014

MÉDICAMENTS AU FORMULAIRE

Mylan (Gen) Clozapine

Apotex-Clozapine

Norvatis Clozapine (Clozaril)

ORDONNANCE

Le médecin prescripteur indique une des trois appellations de clozapine précédentes sur l'ordonnance.

Si le prescripteur indique clozapine seulement, le pharmacien fera le choix du fournisseur selon les considérations suivantes, par priorité : 1) favoriser la continuité des soins 2) faciliter le suivi hématologique et 3) le moindre coût pour l'établissement.

N.B. : Un des buts est d'éviter de modifier la compagnie de clozapine du patient au travers du continuum de soins (c'est-à-dire, qu'il soit hospitalisé ou externe, et ce, afin de faciliter la continuité des soins, la surveillance hématologique et la prévention des erreurs).

INDICATIONS

- traitement des symptômes positifs et/ou négatifs de la schizophrénie réfractaire.
- traitement du trouble schizo-affectif.
- dyskinésie tardive.
- maladie affective bipolaire réfractaire.

CONTRE-INDICATIONS

- troubles myéloprolifératifs d'origine endogène ou exogène (médicamenteuse)
- dépression du SNC, états comateux
- cardiopathie grave
- épilepsie non maîtrisée
- emploi concomitant de carbamazépine
- emploi concomitant d'un antipsychotique à longue action pouvant causer un trouble myéloprolifératif.

PRÉCAUTIONS

- surveiller les risques de toxicité lorsque donné avec des médicaments bloquant le métabolisme des isoenzymes P450, 1A2 et 3A4 (par exemple cimétidine, érythromycine, clarithromycine et fluvoxamine)
- surveiller les signes de décompensation cardiaque dont la dyspnée, la diaphorèse, l'hypotension, la somnolence, l'œdème. Le cas échéant, demander une consultation en médecine interne
- lorazépam parentéral (I.M. ou I.V.)
- hépatopathie.

AVANT LE DÉBUT DU TRAITEMENT

- Informer le patient, et si approprié sa famille, des risques, bénéfices et monitoring d'un tel traitement. La procédure utilisée pour l'obtention du consentement éclairé doit être documentée dans le dossier médical du malade.

- Bilan de santé:
 - examen physique récent et antécédents médicaux personnels et familiaux (épilepsie, diabète)
 - ECG pour les patients de 40 ans et plus
 - FSC récente (moins de 28 jours)
 - glycémie plasmatique à jeun
 - bilan lipidique
 - mesure du poids.

- Inscription au réseau de surveillance de la compagnie choisi à l'aide du formulaire approprié:
 - formulaire d'inscription du patient (APOTEX pour Apo-clozapine, GenCar pour Mylan (Gen) clozapine ou RASC pour Novartis Clozaril®)
 - télécopier au réseau correspondant à la compagnie choisie avec un résultat de FSC datant de moins de 28 jours. (APOTEX: 1-866-836-6778, GenCar: 1-800-497-9592 ou RASC: 1-800-465-1312)
 - attendre la confirmation de l'inscription au réseau ou téléphoner pour obtenir le no d'inscription (APOTEX: 1-877-276-2569, GenCar: 1-866-501-3338 ou RASC: 1-800-267-2726)

POSOLOGIE

- dose initiale : 12.5mg DIE (jusqu'à un maximum de 75 mg par jour au cours de la première semaine)
- si bien tolérée, la dose peut ensuite être augmentée de 25 mg DIE
- dose cible : 200 à 450 mg par jour
- dose maximale : 900 mg par jour.

Pour les patients hospitalisés, une surveillance des signes vitaux pendant 6 à 8 heures lors des 2 à 3 premières doses de la clozapine est recommandée. Pour les patients en externe, il faudra demeurer vigilant pour le risque d'hypotension.

CODE VERT :

- ◆ Leucocytes plus grand ou égal à $3,5 \times 10^9/L$
- ◆ Neutrophiles plus grand ou égal à $2,0 \times 10^9/L$

Conduite: FSC selon les intervalles suivants :

- 1 fois par semaine durant les 26 premières semaines;
- 1 fois aux 2 semaines après 26 semaines de traitement continu avec des valeurs cibles des éléments pertinents de la formule blanche, après autorisation du médecin traitant;
- 1 fois aux 4 semaines après 52 semaines de traitement continu avec des valeurs cibles des éléments pertinents de la formule blanche, après autorisation du médecin traitant.

CODE JAUNE : Une des situations suivantes :

- ◆ Leucocytes entre $2,0 \times 10^9/L$ et $3,5 \times 10^9/L$
- ◆ Neutrophiles entre $1,5 \times 10^9/L$ et $2,0 \times 10^9/L$
- ◆ symptômes pseudo-grippaux
- ◆ fièvre
- ◆ baisse unique ou cumulative des leucocytes de $3,0 \times 10^9/L$ et plus et que la valeur tombe en bas de $4,0 \times 10^9/L$ au cours des 4 dernières semaines
- ◆ baisse unique ou cumulative des neutrophiles de $1,5 \times 10^9/L$ et plus et que la valeur tombe en bas de $2,5 \times 10^9/L$ au cours des 4 dernières semaines.

Conduite : FSC 2 fois par semaine jusqu'à retour au code vert. En code jaune, il n'est pas nécessaire de cesser ou de diminuer la clozapine.

CODE ROUGE :

- ◆ Leucocytes inférieur à $2,0 \times 10^9/L$ ou
- ◆ Neutrophiles inférieur à $1,5 \times 10^9/L$
- ◆ Confirmer tout code rouge en répétant dans les 24 heures la FSC à partir d'un nouvel échantillon.

Conduite : FSC dans les 24 heures qui suivent l'apparition du code rouge;

Code rouge non confirmé : Il n'est pas nécessaire de cesser la clozapine.

Code rouge confirmé : Cesser immédiatement la clozapine;
FSC en " STAT" et PRN par la suite selon le cas
Surveillance hématologique à tous les jours jusqu'à stabilisation ou amélioration de la formule blanche
Surveiller les symptômes infectieux
Assurer une surveillance hématologique hebdomadaire pendant les quatre semaines qui suivent l'arrêt de la clozapine.

INDICATIONS DU DOSAGE PLASMATIQUE DE LA CLOZAPINE

- signes de toxicité ou effets secondaires possiblement liés à un surdosage de clozapine.
- non-observance pharmacologique soupçonnée
- absence de réponse clinique malgré un dosage thérapeutique
- altération de l'état clinique
- interaction médicamenteuse modifiant le dosage plasmatique de la clozapine
- myoclonies.

N.B. : Le dosage plasmatique se fait 8 à 12 heures après la dernière prise de la clozapine.

CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

- Il convient d'adapter prudemment la posologie et de fractionner les doses de clozapine afin de réduire au minimum les risques d'hypotension artérielle, de convulsions et de sédation.
- Après un arrêt de 48 heures ou plus, administrer le premier jour 12.5mg une ou deux fois par jour. Si la dose est bien tolérée, atteindre les doses thérapeutiques plus rapidement que lors de l'instauration du traitement initial.
- Il est recommandé lorsque le moment de la dernière prise n'est pas connu et que cette information ne peut pas être obtenue, de procéder de la même manière que lors d'un arrêt de 48 heures et plus.
- Évaluer l'emploi d'un anti-épileptique tel le divalproex, la gabapentine ou le topiramate à partir de 200-450mg/jour de clozapine ou encore de présence de myoclonies.
- Un bilan lipidique de base devrait être effectué ainsi qu'un bilan annuel par la suite (ou selon le jugement clinique du médecin).
- Glycémie à jeun de base puis après 3 mois et 6 mois après le début de la clozapine et aux 6 mois par la suite.
- Une modification des habitudes tabagiques peut modifier significativement les taux sanguins de la clozapine.
- Un patient ayant cessé de prendre la clozapine pendant 3 jours ou plus doit avoir une FSC aux semaines pour 6 semaines lors de la réintroduction de la clozapine. S'il arrête plus de 4 semaines, il doit avoir une FSC aux semaines pour 26 semaines lors la réintroduction de cette dernière.

En cas d'administration accidentelle ou encore d'intoxication volontaire à la clozapine, on considère qu'il y a un risque de surdosage dans les situations suivantes :

- Pour les patients qui ne sont pas sous traitements avec la clozapine :
 - 100mg ou plus chez l'adulte;
 - 50mg ou plus chez la personne âgée.
- Pour les patients qui sont déjà sous traitement avec la clozapine : dès que la dose ingérée dépasse la dose (unitaire) thérapeutique usuelle du patient de :
 - 100mg chez l'adulte;
 - 50mg chez la personne âgée.

P.j.: Rôles et responsabilités envers les patients hospitalisés & externes traités avec de la clozapine

Dernière modification approuvé par le comité de pharmacologie le 13 mars 2014
Entériné par le comité exécutif le 13 mai 2014