

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 février 2017

clozapine

LEPONEX 25 mg, comprimé sécable

B/7 (CIP : 34009 273 711 8 9)

B/7 (CIP : 34009 355 134 4 1)

B/14 (CIP : 34009 273 712 4 0)

B/14 (CIP : 34009 355 135 0 2)

B/28 (CIP : 34009 273 713 0 1)

B/28 (CIP : 34009 355 136 7 0)

LEPONEX 100 mg, comprimé sécable

B/14 (CIP : 34009 273 719 9 8)

B/14 (CIP : 34009 355 140 4 2)

B/28 (CIP : 34009 273 720 7 0)

B/28 (CIP : 34009 355 141 0 3)

Laboratoire MYLAN MEDICAL SAS

Code ATC	N05AH02 (antipsychotiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« <u>Schizophrénie résistante au traitement</u> LEPONEX est indiqué chez les patients schizophrènes résistants au traitement et chez les patients schizophrènes qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger.</p> <p>La résistance au traitement est définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à posologie adéquate pendant une durée suffisante.</p> <p><u>Psychose au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson</u> LEPONEX est également indiqué pour le traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (reconnaissance mutuelle) : 20 juin 1991 Rectificatifs du RCP en date du 31 janvier 2011, 18 mars 2013, 17 septembre 2013, 4 octobre 2013, 21 août 2015 et 9 juin 2016 (voir annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription médicale restreinte. Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en psychiatrie, en neurologie et en gériatrie. Renouvellement possible par les spécialistes en psychiatrie, neurologie et gériatrie. Surveillance particulière nécessaire pendant le traitement. 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.
Classification ATC	Année N Système nerveux N05 Psycholeptiques N05A Antipsychotiques N05AH Diazépines, oxazépines, thiazépines et oxépines N05AH02 clozapine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 30 juin 2011.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription et de réévaluation du 30 novembre 2011, la Commission a considéré que le service médical rendu de LEPONEX était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Schizophrénie résistante au traitement

LEPONEX est indiqué chez les patients schizophrènes résistants au traitement et chez les patients schizophrènes qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger. La résistance au traitement est définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à posologie adéquate pendant une durée suffisante.

Psychose au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson

LEPONEX est également indiqué pour le traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données d'efficacité fournies par le laboratoire, seules ont été retenues les données d'une métaanalyse en lien avec l'indication du traitement de la schizophrénie réfractaire au traitement antipsychotique de première intention. Il s'agissait d'une métaanalyse de comparaison directe ayant comparé l'efficacité de l'olanzapine à celle de la clozapine sur la réduction du score PANSS chez des patients avec une schizophrénie réfractaire au traitement, d'après 7 essais comparatifs randomisés réalisés dans le cadre du développement clinique des produits¹.

Le laboratoire n'a pas fourni de données dans l'autre indication.

► Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/11/2009 au 31/10/2014). Les signaux suivants ont été identifiés : angioedèmes, colites, troubles de la pigmentation, vasculites leucocytoclastiques, lupus érythémateux systémique, syndrome de la tour de Pise (pleurothotonus), éjaculation rétrograde et interaction avec la perazine et avec les contraceptifs oraux. Ces signaux ont été ajoutés au RCP (voir annexe).

► Le *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a émis des recommandations le 11 juin 2015 sur la surveillance de routine des cas d'insuffisance rénale aiguë et leur discussion dans les prochains PSUR des antipsychotiques atypiques (dont fait partie la clozapine). Cette recommandation fait suite à l'identification d'un risque d'insuffisance rénale aiguë dans une étude chez des patients traités par antipsychotiques atypiques. L'analyse des données n'a pas permis de mettre en évidence un lien causal entre les deux.

De plus, au regard des données d'une revue systématique, le PRAC a également émis une recommandation le 10 septembre 2015 concernant l'incidence des cas de myocardites chez les patients traités par clozapine². Le PRAC a demandé une analyse de l'ensemble des cas de myocardite et de cardiomyopathie issus des essais cliniques.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant notamment les rubriques suivantes :

- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », avec en particulier l'ajout de cas rares d'infarctus du myocarde (évaluation de la causalité difficile), d'une prise de poids sous traitement par clozapine, et la surveillance des patients atteints d'une insuffisance hépatique ;
- « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction » avec l'ajout de précautions d'emploi avec la pérazine et les contraceptifs hormonaux,

¹ Souza JS, Kayo M, Tassell I. Efficacy of olanzapine in comparison with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: evidence from a systematic review and meta-analyses. *CNS Spectr* 2013;18:82-9.

² Ronaldson KJ, Fitzgerald PB et al. Clozapine-induced myocarditis, a widely overlooked adverse reaction. *Acta Psychiatr Scand* 2015;132:231-40.

- « 4.6. Grossesse et allaitement », avec en particulier l'ajout des risques pour le nouveau-né liés à l'exposition *in utero* aux antipsychotiques au cours du troisième trimestre de grossesse,
- « 4.8. Effets indésirables » avec l'ajout des événements indésirables suivants :
 - o fréquents : dysarthrie, vision floue ;
 - o peu fréquents : syndrome malin des neuroleptiques ;
 - o très rare : trouble obsessionnel compulsif ;
 - o de fréquence indéterminée, notamment : troubles hépatobiliaires dont stéatose, fibrose, et cirrhose hépatique, syndrome cholinergique après arrêt brutal et modifications de l'EEG, infarctus du myocarde pouvant être fatal et de douleur thoracique/angor, insuffisance rénale, pseudo-phéochromocytome, syndrome de sevrage médicamenteux néonatal, éjaculation rétrograde, lupus systémique érythémateux, colites, syndrome de la tour de Pise (pleurothotonus), angio-œdème et vasculite leucocytoclastique.

Les modifications du RCP sont présentées en annexe.

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2016), LEPONEX a fait l'objet de 48 450 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Schizophrénie résistante au traitement ou présence d'effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger sous traitement par d'autres agents antipsychotiques

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence de la schizophrénie^{3,4,5,6,7}.

La clozapine peut être prescrite chez les patients en cas de forme résistante ou d'intolérance aux autres antipsychotiques. La résistance au traitement est définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à une posologie adéquate pendant une durée suffisante.

Traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle⁸

En cas de survenue de troubles psychotiques et après avoir exclu toute autre cause que la maladie de Parkinson elle-même, il est recommandé dans un premier temps de réduire progressivement, voire arrêter les médicaments antiparkinsoniens les plus pourvoyeurs d'hallucinations (anticholinergiques puis amantadine puis agonistes dopaminergiques puis IMAO B et ICOMT).

En cas d'échec de cette stratégie, un antipsychotique atypique (clozapine) pourra être prescrit.

³ HAS. Guide APALD Schizophrénies. 2016.

⁴ Thomas P. Traitement médicamenteux de la schizophrénie. Rev Prat 2013;63:349-53

⁵ National Institute for Health and Clinical Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. 2014.

⁶ Hasan A, Falkai P, Wobrock T et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. World J Biol Psychiatry 2013;14:2-44.

⁷ Barnes T RE et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. Journal of Psychopharmacology. 2011;25:567-620.

⁸ HAS. Guide du parcours de soins. Maladie de Parkinson. 2014.

Rappel des conditions de prescription

Pour rappel, et selon le RCP, l'utilisation de LEPONEX doit être limitée aux patients qui, initialement, ont une numération - formule leucocytaire normale et chez lesquels le nombre de globules blancs et le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles pourront être déterminés régulièrement aux intervalles suivants : une fois par semaine pendant les 18 premières semaines de traitement et, ensuite, au moins toutes les 4 semaines durant toute la durée du traitement. Cette surveillance doit être poursuivie tout au long du traitement et pendant les 4 semaines qui suivent l'arrêt complet de LEPONEX.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission du 30 juin 2011, la place de LEPONEX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 30 juin 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Schizophrénie résistante au traitement ou présence d'effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger sous traitement par d'autres agents antipsychotiques

► La schizophrénie est caractérisée par la présence d'un ensemble de signes et symptômes dits positifs (idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique) ou négatifs (émoussement affectif, alogie, perte de volonté) associés à un net dysfonctionnement social ou des activités. L'évolution de la schizophrénie est variable, certains patients ayant des exacerbations et des rémissions, alors que d'autres restent affectés de façon chronique. Certains patients semblent avoir une évolution relativement stable, alors que d'autres présentent une aggravation progressive associée à une incapacité sévère.

► La clozapine entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de LEPONEX dans le traitement de la schizophrénie est moyen.

► La clozapine est un médicament de deuxième intention et est indiquée en cas de résistance ou d'intolérance aux antipsychotiques.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par LEPONEX reste important dans le traitement de la schizophrénie pharmaco-résistante ou en cas d'effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger sous traitement par d'autres agents antipsychotiques.

5.1.2 Traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle

► Des manifestations psychotiques peuvent survenir lors de la maladie de Parkinson. Elles sont souvent considérées comme une complication des traitements antiparkinsoniens. Les hallucinations visuelles (ou auditives, tactiles ou mixtes) constituent les manifestations les plus fréquentes. Des productions délirantes et des troubles du sommeil sont également observés.

► La clozapine entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité / effets indésirables de la clozapine est moyen.

► La clozapine est un médicament de deuxième intention après échec de la stratégie habituelle.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par LEPONEX reste important dans le traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES PRINCIPALES MODIFICATIONS DU RCP DE LEPONEX

RCP valide lors du précédent dépôt de dossier de transparence en août 2010	RCP valide en juin 2016
4. DONNES CLINIQUES	
<p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>LEPONEX est indiqué chez les patients schizophrènes résistants au traitement et chez les patients schizophrènes qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger.</p> <p>La résistance au traitement est définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à posologie adéquate pendant une durée suffisante.</p> <p>LEPONEX est également indiqué pour le traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle.</p>	<p>➤ <u>Modification du 04/10/2013</u></p> <p>4.1. Indications thérapeutiques Schizophrénie résistante au traitement</p> <p>LEPONEX est indiqué chez les patients schizophrènes résistants au traitement et chez les patients schizophrènes qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger.</p> <p>La résistance au traitement est définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à posologie adéquate pendant une durée suffisante.</p> <p>Psychose au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson</p> <p>LEPONEX est également indiqué pour le traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle.</p>
<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>La posologie doit être adaptée individuellement. Pour chaque patient, la dose efficace minimale sera utilisée. Pour des posologies non réalisables/adaptées à ce dosage, d'autres dosages de ce médicament sont disponibles.</p> <p>L'instauration d'un traitement par LEPONEX doit être réservée aux patients ayant une numération leucocytaire $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) et un nombre absolu de PNN $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2 \times 10^9/\text{l}$), situés dans les limites normales standardisées.</p> <p>Un ajustement de la posologie est indiqué en cas de traitement associé avec des médicaments ayant des interactions pharmacodynamiques et/ou pharmacocinétiques avec LEPONEX, comme les benzodiazépines ou les</p>	<p>➤ <u>Modification du 04/10/2013 puis du 09 juin 2016</u></p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration Posologie</p> <p>La posologie doit être adaptée individuellement. Pour chaque patient, la dose efficace minimale sera utilisée. Pour des posologies 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.</p> <p>L'instauration d'un traitement par LEPONEX doit être réservée aux patients ayant une numération leucocytaire $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) et un nombre absolu de PNN $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2 \times 10^9/\text{l}$), situés dans les limites normales standardisées.</p> <p>Un ajustement de la posologie est indiqué en cas de traitement associé</p>

inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (voir rubrique 4.5).

Les posologies recommandées sont les suivantes :

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/jour en l'espace de 2 à 3 semaines. Par la suite, si nécessaire, la posologie journalière peut être encore augmentée, par paliers de 50 à 100 mg, à raison de deux fois ou, de préférence, une fois par semaine.

Utilisation chez les sujets âgés

Il est recommandé d'instaurer le traitement à une dose particulièrement faible (une prise de 12,5 mg le premier jour), chaque palier d'augmentation posologique ultérieur étant limité à 25 mg/jour.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent

LEPONEX ne doit pas être utilisé chez l'enfant ou l'adolescent en dessous de 16 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité. Ce médicament ne doit pas être prescrit à ce groupe de patients avant l'obtention de données supplémentaires.

Posologie moyenne efficace

avec des médicaments ayant des interactions pharmacodynamiques et/ou pharmacocinétiques avec LEPONEX, comme les benzodiazépines ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (voir rubrique 4.5).

Voie d'administration

~~LEPONEX est administré par voie orale.~~

Passage au LEPONEX chez les patients qui étaient traités par un autre antipsychotique

En règle générale, il est recommandé de ne pas administrer LEPONEX en association avec d'autres antipsychotiques. Si le traitement par LEPONEX doit être instauré chez un sujet recevant déjà un traitement antipsychotique par voie orale, il est recommandé d'interrompre d'abord celui-ci en réduisant progressivement sa posologie.

Les posologies recommandées sont les suivantes :

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/jour en l'espace de 2 à 3 semaines. Par la suite, si nécessaire, la posologie journalière peut être encore augmentée, par paliers de 50 à 100 mg, à raison de deux fois ou, de préférence, une fois par semaine.

Utilisation chez les sujets âgés

~~Il est recommandé d'instaurer le traitement à une dose particulièrement faible (une prise de 12,5 mg le premier jour), chaque palier d'augmentation posologique ultérieur étant limité à 25 mg/jour.~~

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent

~~LEPONEX ne doit pas être utilisé chez l'enfant ou l'adolescent en dessous de 16 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité. Ce médicament ne doit pas être prescrit à ce groupe de patients avant l'obtention de données supplémentaires.~~

Posologie moyenne efficace

Chez la plupart des patients, la dose antipsychotique efficace se situe entre

Chez la plupart des patients, la dose antipsychotique efficace se situe entre 200 et 450 mg/jour en prises fractionnées. La posologie journalière totale peut être répartie de manière inégale, la dose la plus importante devant être administrée au coucher. Les doses d'entretien sont indiquées ci-dessous.

Posologie maximale

Un petit nombre de patients peut nécessiter de plus fortes doses pour obtenir un plein effet thérapeutique. Dans ce cas, des augmentations judicieuses (c'est-à-dire n'excédant pas 100 mg) sont autorisées jusqu'à un maximum de 900 mg/jour. Il faut prendre en considération la possibilité d'une augmentation des effets indésirables (en particulier de crises comitiales) qui surviennent à des doses dépassant 450 mg/jour.

[...]

Passage au LEPONEX chez les patients qui étaient traités par un autre antipsychotique

En règle générale, il est recommandé de ne pas administrer LEPONEX en association avec d'autres antipsychotiques. Si le traitement par LEPONEX doit être instauré chez un sujet recevant déjà un traitement antipsychotique par voie orale, il est recommandé d'interrompre d'abord celui-ci en réduisant progressivement sa posologie.

Troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle

La posologie initiale ne doit pas excéder 12,5 mg/jour, administrés le soir. Par la suite, la posologie journalière doit être augmentée par paliers de 12,5 mg, avec un maximum de deux augmentations par semaine, pour atteindre un maximum de 50 mg, par jour, dose à laquelle il ne faut pas parvenir avant la fin de la deuxième semaine. La dose journalière totale doit être administrée de préférence en une seule prise vespérale.

La dose efficace moyenne se situe habituellement entre 25 et 37,5 mg/jour. Si le traitement pendant au moins une semaine à la dose de 50 mg/jour ne procure pas une réponse thérapeutique satisfaisante, la posologie peut être augmentée prudemment par paliers de 12,5 mg par semaine.

La posologie de 50 mg/jour ne doit être dépassée que dans des cas

200 et 450 mg/jour en prises fractionnées. La posologie journalière totale peut être répartie de manière inégale, la dose la plus importante devant être administrée au coucher. ~~Les doses d'entretien sont indiquées ci-dessous.~~

Posologie maximale

Un petit nombre de patients peut nécessiter de plus fortes doses pour obtenir un plein effet thérapeutique. Dans ce cas, des augmentations judicieuses (~~c'est-à-dire~~ n'excédant pas 100 mg) sont autorisées jusqu'à un maximum de 900 mg/jour. ~~Cependant, il faut prendre en considération la~~ possibilité d'une augmentation des effets indésirables (en particulier de crises comitiales) qui surviennent à des doses dépassant 450 mg/jour.

[...]

Passage au LEPONEX chez les patients qui étaient traités par un autre antipsychotique

~~En règle générale, il est recommandé de ne pas administrer LEPONEX en association avec d'autres antipsychotiques. Si le traitement par LEPONEX doit être instauré chez un sujet recevant déjà un traitement antipsychotique par voie orale, il est recommandé d'interrompre d'abord celui-ci en réduisant progressivement sa posologie.~~

Troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle

Instauration du traitement

La posologie initiale ne doit pas excéder 12,5 mg/jour, administrés le soir. Par la suite, la posologie journalière doit être augmentée par paliers de 12,5 mg, avec un maximum de deux augmentations par semaine, pour atteindre un maximum de 50 mg, par jour, dose à laquelle il ne faut pas parvenir avant la fin de la deuxième semaine. La dose journalière totale doit être administrée de préférence en une seule prise vespérale.

Posologie moyenne efficace

La dose efficace moyenne se situe habituellement entre 25 et 37,5 mg/jour. Si le traitement pendant au moins une semaine à la dose de 50 mg/jour ne procure pas une réponse thérapeutique satisfaisante, la posologie peut être augmentée prudemment par paliers de 12,5 mg par semaine.

Posologie maximale

La posologie 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

exceptionnels et la dose maximale de 100 mg/jour ne doit jamais être dépassée.

Les augmentations posologiques doivent être limitées ou différées 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.

Après l'obtention d'une rémission complète des symptômes psychotiques pendant au moins deux semaines, une augmentation de la posologie du traitement antiparkinsonien peut être tentée si l'état moteur du sujet le nécessite. Si cette tentative provoque la réapparition des symptômes psychotiques, la posologie de LEPONEX peut être augmentée par paliers de 12,5 mg par semaine, jusqu'à atteindre un maximum de 100 mg/jour, administrés en une ou deux prises (voir plus haut).

Arrêt du traitement : Une réduction progressive de la posologie par paliers de 12,5 mg, sur une période d'au moins une semaine (de préférence deux) est recommandée.

Le traitement doit être arrêté immédiatement si une neutropénie ou une agranulocytose survient (voir rubrique 4.4), Dans cette situation, une étroite surveillance psychiatrique du patient est indispensable car les symptômes peuvent réapparaître rapidement.

dépassée.

Les augmentations posologiques doivent être limitées ou différées 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

Après l'obtention d'une rémission complète des symptômes psychotiques pendant au moins deux semaines, une augmentation de la posologie du traitement antiparkinsonien peut être tentée si l'état moteur du sujet le nécessite. Si cette tentative provoque la réapparition des symptômes psychotiques, la posologie de LEPONEX peut être augmentée par paliers de 12,5 mg par semaine, jusqu'à atteindre un maximum de 100 mg/jour, administrés en une ou deux prises (voir plus haut).

Arrêt du traitement

Arrêt du traitement : Une réduction progressive de la posologie par paliers de 12,5 mg, sur une période d'au moins une semaine (de préférence deux) est recommandée.

Le traitement doit être arrêté immédiatement si une neutropénie ou une agranulocytose survient (voir rubrique 4.4), Dans cette situation, une étroite surveillance psychiatrique du patient est indispensable car les symptômes peuvent réapparaître rapidement.

Populations spécifiques

Insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique devraient recevoir LEPONEX 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 LEPONEX chez les enfants et les adolescents en dessous de 16 ans n'ont pas été établies. Ce médicament ne doit pas être prescrit à ce groupe de patients avant l'obtention de données supplémentaires.

Patients âgés de 60 et plus

Il est recommandé d'instaurer le traitement à une dose particulièrement

	<p>faible (une prise de 12,5 mg le premier jour), chaque palier d'augmentation posologique ultérieur étant limité à 25 mg/jour.</p> <p>Mode d'administration LEPONEX est administré par voie orale.</p>																						
<p>4.3 Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 [...] 	<p>➤ <u>Modification du 21/08/2015</u></p> <p>4.3 Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. • Patients ne pouvant être soumis à des analyses de sang régulières. • Antécédent de granulopénie ou [...] 																						
<p>4.4. Mises en gardes et précautions d'emploi</p> <p>Le traitement par LEPONEX peut entraîner une agranulocytose. L'incidence de l'agranulocytose et le taux de mortalité chez les sujets développant une agranulocytose ont fortement diminué depuis l'institution d'une surveillance régulière de la numération formule leucocytaire et du nombre absolu de PNN (polynucléaires neutrophiles). Les mesures de précaution décrites ci-après sont par conséquent obligatoires et doivent être réalisées conformément aux recommandations officielles.</p> <p>Surveillance des nombres de GB et de PNN Une numération formule leucocytaire doit être effectuée dans les 10 jours précédant l'instauration du traitement par LEPONEX pour s'assurer que seuls des patients ayant un nombre normal de GB et de PNN (nombre de GB ≥ 3500/mm³ [3,5 x 10⁹/l] et nombre absolu de PNN ≥ 2000/mm³ [2 x 10⁹/l]) recevront LEPONEX. Après le début du traitement par LEPONEX, les nombres de GB et de PNN doivent être contrôlés une fois par semaine pendant les 18 premières semaines et au moins toutes les quatre semaines par la suite. [...]</p> <p>Tableau 1 :</p> <table border="1" data-bbox="174 1209 1128 1430"> <thead> <tr> <th colspan="2">Numération - formule leucocytaire</th> <th rowspan="2">Conduite à tenir</th> </tr> <tr> <th>GB/mm³ (/l)</th> <th>PNN/mm³ (/l)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 3500 (≥ 3,5 x 10⁹)</td> <td>≥ 2000 (≥ 2 x 10⁹)</td> <td>Continuer le traitement par LEPONEX</td> </tr> <tr> <td>3000 à 3500 (3 x 10⁹ à 3,5 x 10⁹)</td> <td>1500 à 2000 (1,5 x 10⁹ à 2 x 10⁹)</td> <td>Continuer le traitement par LEPONEX et contrôler la NFS deux fois par semaine jusqu'à ce que les</td> </tr> </tbody> </table>	Numération - formule leucocytaire		Conduite à tenir	GB/mm ³ (/l)	PNN/mm ³ (/l)	≥ 3500 (≥ 3,5 x 10 ⁹)	≥ 2000 (≥ 2 x 10 ⁹)	Continuer le traitement par LEPONEX	3000 à 3500 (3 x 10 ⁹ à 3,5 x 10 ⁹)	1500 à 2000 (1,5 x 10 ⁹ à 2 x 10 ⁹)	Continuer le traitement par LEPONEX et contrôler la NFS deux fois par semaine jusqu'à ce que les	<p>➤ <u>Modification du 04/10/2013</u></p> <p>Agranulocytose Le traitement par LEPONEX peut entraîner une agranulocytose. L'incidence de l'agranulocytose et le taux de mortalité chez les sujets développant une agranulocytose ont fortement diminué depuis l'institution d'une surveillance régulière de la numération formule leucocytaire des globules blancs (GB) et du nombre absolu de PNN (polynucléaires neutrophiles (PNN)). Les mesures de précaution décrites ci-après sont par conséquent obligatoires et doivent être réalisées conformément aux recommandations officielles.</p> <p>Surveillance des nombres du nombre de globules blancs (GB) et de polynucléaires neutrophiles (PNN) Une numération formule leucocytaire doit être effectuée dans les 10 jours précédant l'instauration du traitement par LEPONEX pour s'assurer que seuls des patients ayant un nombre normal de GB et de PNN (nombre de GB ≥ 3500/mm³ [3,5 x 10⁹/l] et nombre absolu de PNN ≥ 2000/mm³ [2 x 10⁹/l]) recevront LEPONEX. Après le début du traitement par LEPONEX, les nombres la numération de GB et de PNN doivent être contrôlés régulièrement effectuée et contrôlée une fois par semaine pendant les 18 premières semaines et au moins toutes les quatre semaines par la suite. [...]</p> <table border="1" data-bbox="1160 1238 2063 1430"> <thead> <tr> <th colspan="2">Numération - formule leucocytaire</th> <th rowspan="2">Conduite à tenir</th> </tr> <tr> <th>GB/mm³ (/l)</th> <th>PNN/mm³ (/l)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 3500 (≥ 3,5 x 10⁹)</td> <td>≥ 2000 (≥ 2 x 10⁹)</td> <td>Continuer le traitement par LEPONEX</td> </tr> <tr> <td>Entre ≥3000 à et <3500</td> <td>Entre ≥1500 à et <2000</td> <td>Continuer le traitement par LEPONEX et contrôler la NFS deux</td> </tr> </tbody> </table>	Numération - formule leucocytaire		Conduite à tenir	GB/mm ³ (/l)	PNN/mm ³ (/l)	≥ 3500 (≥ 3,5 x 10 ⁹)	≥ 2000 (≥ 2 x 10 ⁹)	Continuer le traitement par LEPONEX	Entre ≥3000 à et <3500	Entre ≥1500 à et <2000	Continuer le traitement par LEPONEX et contrôler la NFS deux
Numération - formule leucocytaire		Conduite à tenir																					
GB/mm ³ (/l)	PNN/mm ³ (/l)																						
≥ 3500 (≥ 3,5 x 10 ⁹)	≥ 2000 (≥ 2 x 10 ⁹)	Continuer le traitement par LEPONEX																					
3000 à 3500 (3 x 10 ⁹ à 3,5 x 10 ⁹)	1500 à 2000 (1,5 x 10 ⁹ à 2 x 10 ⁹)	Continuer le traitement par LEPONEX et contrôler la NFS deux fois par semaine jusqu'à ce que les																					
Numération - formule leucocytaire		Conduite à tenir																					
GB/mm ³ (/l)	PNN/mm ³ (/l)																						
≥ 3500 (≥ 3,5 x 10 ⁹)	≥ 2000 (≥ 2 x 10 ⁹)	Continuer le traitement par LEPONEX																					
Entre ≥3000 à et <3500	Entre ≥1500 à et <2000	Continuer le traitement par LEPONEX et contrôler la NFS deux																					

		numérations se stabilisent ou augmentent
Numération – formule leucocytaire		Conduite à tenir
GB/ mm ³ (/l)	PNN/ mm ³ (/l)	
< 3000 (< 3 x 10 ⁹)	< 1500 (< 1,5 x 10 ⁹)	Arrêter immédiatement le traitement par LEPONEX, contrôler la NFS tous les jours jusqu'à normalisation hématologique et surveiller les signes d'infection. Ne pas réexposer le patient à la clozapine.

[...]

Autres précautions

Ce médicament contient du lactose monohydraté. Les patients atteints de troubles héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase ou une malabsorption du glucose-galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.

En cas d'éosinophilie, l'arrêt du LEPONEX est recommandé si le nombre d'éosinophiles augmente à plus de 3000/mm³ (3 x 10⁹/l); le traitement ne doit être repris qu'après que le nombre d'éosinophiles soit redescendu au-dessous de 1000/mm³ (1 x 10⁹/l).

En cas de thrombopénie, il est recommandé d'arrêter le traitement par LEPONEX si le nombre de plaquettes diminue au-dessous de 50000/mm³ (50 x 10⁹/l).

Une hypotension orthostatique, avec ou sans syncopes peut survenir lors d'un traitement par LEPONEX. Rarement le collapsus circulatoire peut être sévère et être accompagné d'un arrêt cardiaque et/ou respiratoire. Ces manifestations sont davantage susceptibles de se produire en cas de coadministration d'une benzodiazépine ou d'un autre 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, elles peuvent même survenir après la

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

[...]

➤ Modification du 21/08/2015

Autres précautions

Ce médicament contient du lactose monohydraté. Son utilisation est **déconseillée** chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

~~Les patients atteints de troubles héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase ou une malabsorption du glucose-galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.~~

➤ Modification du 04/10/2013

Eosinophilie

En cas d'éosinophilie, l'arrêt du LEPONEX est recommandé si le nombre d'éosinophiles augmente à plus de 3000/mm³ (3 x 10⁹/l); le traitement ne doit être repris qu'après que le nombre d'éosinophiles soit redescendu au-dessous de 1000/mm³ (1 x 10⁹/l).

Thrombopénie

En cas de thrombopénie, il est recommandé d'arrêter le traitement par LEPONEX si le nombre de plaquettes diminue au-dessous de 50000/mm³ (50 x 10⁹/l).

Troubles cardiovasculaires

Une hypotension orthostatique, avec ou sans syncopes peut survenir lors d'un traitement par LEPONEX. Rarement le collapsus circulatoire peut être sévère et être accompagné d'un arrêt cardiaque et/ou respiratoire. Ces manifestations sont davantage susceptibles de se produire en cas de ~~coadministration~~ **co-administration** d'une benzodiazépine ou d'un autre

première prise. [...]
Les patients qui ont présenté une myocardite ou une cardiomyopathie induite par la clozapine ne doivent pas être réexposés à LEPONEX.

Comme le traitement par LEPONEX peut être associé à des **troubles thrombo-emboliques**, l'immobilisation des patients devrait être évitée.

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, elles peuvent même survenir après la première prise. [...]
Les patients qui ont présenté une myocardite ou une cardiomyopathie induite par la clozapine ne doivent pas être réexposés à LEPONEX.

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 recommandée 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 est recommandée en cas d'administration concomitante de clozapine avec des médicaments connus pour entraîner un allongement de l'intervalle QTc.

Evènements indésirables cérébro-vasculaires

Une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral a été observé lors d'essais cliniques randomisés, contrôlés versus 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.

➤ Modification du 31/01/2011 puis du 04/10/2013

Comme le traitement par LEPONEX peut être associé à des **troubles thrombo-emboliques**, l'immobilisation des patients devrait être évitée.

Risque de thromboembolie

Le traitement par LEPONEX peut être associé à des troubles thrombo-emboliques, ainsi l'immobilisation des patients doit être évitée.
Des cas de thromboembolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec les médicaments antipsychotiques. Comme Etant donné que les patients traités

Les patients ayant un antécédent d'épilepsie doivent être surveillés étroitement au cours du traitement par LEPONEX, car des convulsions dose-dépendantes ont été rapportées sous clozapine. Dans ce cas, il convient de réduire la posologie (voir rubrique 4.2) et, si nécessaire, d'instaurer un traitement anticonvulsivant.

Les patients atteints de troubles hépatiques stables préexistants peuvent recevoir LEPONEX, mais nécessitent une surveillance régulière des tests fonctionnels hépatiques. Les tests fonctionnels hépatiques doivent aussi être contrôlés si le patient présente des symptômes évoquant une atteinte **hépatique** (comme des nausées, des vomissements et/ou une anorexie) au cours du traitement par LEPONEX. Si l'élévation des valeurs des tests fonctionnels hépatiques atteignent un seuil cliniquement significatif (plus de 3 fois la limite supérieure de la normale) ou si un ictère apparaît, le traitement par LEPONEX doit être arrêté. Il ne pourra être réinstauré (voir l'alinéa "Reprise du traitement après une interruption" de la rubrique 4.2) qu'après la normalisation des tests fonctionnels hépatiques. Dans de tels cas, la fonction hépatique devra être étroitement surveillée après la réintroduction de LEPONEX.

LEPONEX a une activité anticholinergique qui peut induire des effets indésirables. Une surveillance attentive s'impose en présence d'une **hypertrophie de la prostate** et d'un **glaucome à angle fermé**. Probablement en raison de ses propriétés anticholinergiques, LEPONEX a été associé à des **perturbations variables du péristaltisme intestinal**, allant de la **constipation** à l'**iléus paralytique** en passant par l'**occlusion intestinale** et le **fécalome** (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

avec des antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque possibles de TEV doivent être identifiés avant et pendant le traitement avec LEPONEX par LEPONEX et des mesures préventives doivent être prises mises en place.

➤ Modification du 04/10/2013

Convulsions

Les patients ayant un antécédent d'épilepsie doivent être surveillés étroitement au cours du traitement par LEPONEX, car des convulsions dose-dépendantes ont été rapportées sous clozapine. Dans ce cas, il convient de réduire la posologie (voir rubrique 4.2) et, si nécessaire, d'instaurer un traitement anticonvulsivant.

~~Les patients atteints de troubles hépatiques stables préexistants peuvent recevoir LEPONEX, mais nécessitent une surveillance régulière des tests fonctionnels hépatiques. Les tests fonctionnels hépatiques doivent aussi être contrôlés si le patient présente des symptômes évoquant une atteinte hépatique (comme des nausées, des vomissements et/ou une anorexie) au cours du traitement par LEPONEX. Si l'élévation des valeurs des tests fonctionnels hépatiques atteignent un seuil cliniquement significatif (plus de 3 fois la limite supérieure de la normale) ou si un ictère apparaît, le traitement par LEPONEX doit être arrêté. Il ne pourra être réinstauré (voir l'alinéa "Reprise du traitement après une interruption" de la rubrique 4.2) qu'après la normalisation des tests fonctionnels hépatiques. Dans de tels cas, la fonction hépatique devra être étroitement surveillée après la réintroduction de LEPONEX.~~

Effets anticholinergiques

LEPONEX a une activité anticholinergique qui peut induire des effets indésirables. Une surveillance attentive s'impose en présence d'une **hypertrophie de la prostate** et d'un **glaucome à angle fermé**. Probablement en raison de ses propriétés anticholinergiques, LEPONEX a été associé à des **perturbations variables du péristaltisme intestinal**, allant de la **constipation** à l'**iléus paralytique** en passant par l'**occlusion intestinale** et le **fécalome** (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,

de traiter activement la constipation.

Au cours du traitement par LEPONEX, les patients peuvent présenter des **élevations 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 GB. 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.

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 la clozapine. Le mécanisme de cette association possible n'a pas encore été déterminé. La survenue d'une hyperglycémie sévère avec acido-cétose 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 relatives à l'évolution 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. L'arrêt du traitement par la clozapine doit être envisagé en cas d'échec de la prise en charge médicale active de l'hyperglycémie.

qui risquerait d'aggraver la situation. Il est vital de dépister et de traiter activement la constipation.

Fièvre

Au cours du traitement par LEPONEX, les patients peuvent présenter des **élevations 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 GB. 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, LEPONEX doit être interrompu immédiatement et des mesures médicales appropriées doivent être réalisées.

Troubles métaboliques

Les antipsychotiques atypiques, y compris LEPONEX, ont été associés à des troubles métaboliques qui peuvent augmenter les risques cardiovasculaires/ cérébrovasculaires. 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 la clozapine. Le mécanisme de cette association possible n'a pas encore été déterminé. La survenue d'une hyperglycémie sévère avec acido-cétose 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 relatives à l'évolution 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. L'arrêt du traitement par la clozapine doit être envisagé en cas d'échec de la prise en charge médicale active de l'hyperglycémie. 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

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 récurrence des troubles psychotiques et la survenue de symptômes dus à un effet retard cholinergique, tels que : sueurs profuses, céphalées, nausées, vomissements et diarrhées.

Une augmentation d'environ trois fois du risque d'accident vasculaire cérébral a été observée lors d'essais cliniques randomisés, contrôlés versus placebo chez des patients présentant une démence et traités par des antipsychotiques atypiques. Le mécanisme d'augmentation de ce risque n'est pas connu. Une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ne peut être exclue avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres patients. La clozapine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral. L'utilisation du LEPONEX n'a pas été étudiée chez les

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 la 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 LEPONEX. Une surveillance clinique, incluant un bilan lipidique à l'initiation du traitement et de façon périodique au cours du traitement, chez les patients traités par la clozapine est recommandée.

Prise de poids

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

Sevrage et effets rebonds

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 récurrence des troubles psychotiques et la survenue de symptômes dus à un effet retard cholinergique, tels que : sueurs profuses, céphalées, nausées, vomissements et diarrhées.

➤ Modification du 31/01/2011 puis du 04/10/2013

~~Une augmentation d'environ trois fois du risque d'accident vasculaire cérébral a été observée lors d'essais cliniques randomisés, contrôlés versus placebo chez des patients présentant une démence et traités par des antipsychotiques atypiques. Le mécanisme d'augmentation de ce risque n'est pas connu. Une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ne peut être exclue avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres patients. La clozapine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral. L'utilisation du LEPONEX n'a pas été étudiée chez les patients présentant une démence et~~

patients présentant une démence et n'est donc pas recommandée dans cette population.

Comme avec d'autres antipsychotiques, la prudence est recommandée 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 est recommandée en cas d'administration concomitante de clozapine avec des médicaments connus pour entraîner un allongement de l'intervalle QT

Utilisation chez les sujets âgés

Chez les personnes âgées, 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 LEPONEX et des cas d'épisodes de tachycardie, parfois assez prolongés, ont été rapportés. Les patients âgés peuvent être plus sensibles à ces effets du médicament, en particulier ceux dont la fonction cardio-vasculaire est altérée.

~~n'est donc pas recommandée dans cette population.~~

➤ Modification du 04/10/2013

~~Comme avec d'autres antipsychotiques, la prudence est recommandée 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 est recommandée en cas d'administration concomitante de clozapine avec des médicaments connus pour entraîner un allongement de l'intervalle QT~~

Utilisation chez les sujets âgés **Populations spécifiques**

Insuffisance hépatique

Les patients atteints de troubles hépatiques stables préexistants peuvent être traités par LEPONEX. 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 LEPONEX. 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 LEPONEX 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 du LEPONEX.

Patients âgés de 60 ans et plus

Chez les ~~personnes âgées~~ 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 LEPONEX 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

<p>Les patients âgés peuvent aussi être particulièrement sensibles aux effets anticholinergiques de LEPONEX, comme la rétention urinaire et la constipation</p>	<p>sensibles aux effets anticholinergiques de LEPONEX, comme la rétention urinaire et la constipation.</p> <p>➤ <u>Modification du 31/01/2011</u> 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. Leponex n'est pas indiqué dans le traitement des troubles comportementaux liés à la démence.</p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction [...] Précautions d'emploi, y compris les adaptations posologiques [...] 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) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, tel la fluvoxamine. Certains des autres inhibiteurs sélectifs 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. 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 LEPONEX 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. [...]</p>	<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction ➤ <u>Modification du 09/06/2016</u> [...] Précautions d'emploi, y compris les adaptations posologiques [...] 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 pèrazine et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, telle la fluvoxamine. Certains des autres inhibiteurs sélectifs 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 du 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'initiation ou l'arrêt des contraceptifs hormonaux. Comme les concentrations plasmatiques de la clozapine augmentent en cas de prise de caféine et</p>

Tableau 2 : Référence aux interactions médicamenteuses les plus fréquentes avec LEPONEX

Médicament	Interactions	Commentaires
[...]	[...]	[...]
Substances inhibitrices du CYP1A2 (ex : fluvoxamine, caféine, ciprofloxacine)	L'utilisation concomitante peut augmenter les concentrations de la clozapine	Potential à augmenter les effets indésirables. La prudence est également requise lors de l'arrêt de traitements concomitants inhibiteurs de la CYP1A2 étant donné la diminution des concentrations de clozapine.

4.6 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-foetal, de la parturition, ou du développement postnatal (voir rubrique 5.3). La prudence est nécessaire lors de la prescription chez la femme enceinte.

baissent d'environ 50 % au bout de 5 jours d'abstinence de caféine, il peut être nécessaire de modifier la posologie de LEPONEX 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.

[...]

Tableau 2 : Référence aux interactions médicamenteuses les plus fréquentes avec LEPONEX

Médicament	Interactions	Commentaires
[...]	[...]	[...]
Substances inhibitrices du CYP1A2, (ex : fluvoxamine, caféine, ciprofloxacine, péroazine, contraceptifs hormonaux (CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2C19))	L'utilisation concomitante peut augmenter les concentrations de la clozapine	Potential à augmenter les effets indésirables. La prudence est également requise lors de l'arrêt de traitements concomitants inhibiteurs de la CYP1A2 ou CYP3A4 étant donné la possible diminution des concentrations de clozapine. L'effet de l'inhibition du CYP 2C19 peut être minimal.

4.6 Grossesse et allaitement

➤ Modification du 18/03/2013

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-foetal, 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 (dont LEPONEX) au cours du troisième trimestre de la grossesse présentent un risque de

<p><u>Femmes en âge de procréer</u> Le fait de remplacer d'autres antipsychotiques par LEPONEX peut entraîner un retour à la normale des menstruations. Les femmes en âge de procréer doivent donc adopter des mesures contraceptives adéquates.</p>	<p>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.</p> <p>➤ <u>Modification du 21/08/2015 puis 09/06/2016</u></p> <p><u>Fertilité</u> 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'homme ou approximativement un tiers de la dose maximale autorisée chez l'homme adulte.</p> <p><u>Femmes en âge de procréer</u> <u>Femmes en âge de procréer</u> Le fait de remplacer d'autres antipsychotiques par LEPONEX peut entraîner un retour à la normale des menstruations. Les femmes en âge de procréer doivent donc adopter des mesures contraceptives adéquates.</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Les effets indésirables de la clozapine sont, pour la plupart, déductibles de ses propriétés pharmacologiques. Une exception importante étant sa propension à induire une agranulocytose (voir rubrique 4.4). Du fait de ce risque, son emploi est réservé aux schizophrénies résistantes au traitement et aux troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle. Même si la surveillance hématologique est une part essentielle de la prise en charge des patients traités par la clozapine, le médecin doit être conscient des autres effets indésirables rares mais graves, qui ne peuvent être diagnostiqués à un stade précoce que par une observation soigneuse et un interrogatoire du patient en vue de prévenir la morbidité et la mortalité.</p>	<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>➤ <u>Modification du 04/10/2013</u></p> <p><u>Résumé du profil de sécurité</u> Les effets indésirables de la clozapine sont, pour la plupart, déductibles de ses propriétés pharmacologiques. Une exception importante étant sa propension à induire une agranulocytose (voir rubrique 4.4). Du fait de ce risque, son emploi est réservé aux schizophrénies résistantes au traitement et aux troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle. Même si la surveillance hématologique est une part essentielle de la prise en charge des patients traités par la clozapine, le médecin doit être conscient des autres effets indésirables rares mais graves, qui ne peuvent être diagnostiqués à un stade précoce que par une observation soigneuse et un interrogatoire du patient en vue de prévenir la morbidité et la mortalité.</p> <p>Les effets indésirables graves les plus rencontrés 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 la</p>

Le tableau 4 ci-dessous résume les effets indésirables signalés spontanément et lors des essais cliniques.

Tableau 4. Fréquence estimée des événements indésirables survenus sous traitement, d'après les notifications spontanées et lors des essais cliniques

Les effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100 - < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000 - < 1/100$), rare ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$) et très rare ($< 1/10.000$), inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Troubles de la circulation sanguine et lymphatique	
Fréquent	Leucopénie/diminution des GB/neutropénie, éosinophilie, leucocytose.
Peu fréquent	agranulocytose
Rare	anémie
Très rare :	Thrombopénie, thrombocytémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Prise de poids
Rare	Altération de la tolérance au glucose, diabète sucré.

somnolence/sédation, les étourdissements, la tachycardie, la constipation et l'hyper-salivation.

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.

➤ Modification du 04/10/2013 puis du 21/08/2015

Liste tabulée Tableau des effets indésirables

Le tableau 4 ci-dessous résume les effets indésirables signalés spontanément et lors des essais cliniques.

Tableau 4. Fréquence estimée des événements indésirables survenus sous traitement, d'après les notifications spontanées et lors des essais cliniques

Les effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100 - < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000 - < 1/100$), rare ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$) et très rare ($< 1/10.000$), inconnue fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

➤ Modification du 31/01/2011, du 18/03/2013, du 04/10/2013, du 21/08/2015 puis du 09/06/2016

Troubles de la circulation sanguine et 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*, vasculite leucocytoclastique*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	

Très rare	Acido-cétose, coma hyperosmolaire, hyperglycémie sévère, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie.
Troubles psychiatriques	
Rare	Nervosité, agitation.
Troubles du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence/sédation, sensation vertigineuse
Fréquent	Vision floue, céphalées, tremblements, rigidité, akathisie, symptômes extrapyramidaux, crises comitiales/convulsions/secousses myocloniques.
Rare	Confusion, délire.
Très rare	Dyskinésies tardives.
Troubles cardiaques	
Très fréquent	Tachycardie
Fréquent	Modifications de l'ECG
Rare	Collapsus circulatoire, arythmie cardiaque, myocardite, péricardite/épanchement péricardique.
Très rare	Cardiomyopathie, arrêt cardiaque
Troubles vasculaires	

Fréquent	Prise de poids
Rare	Altération de la tolérance au glucose diminuée, diabète sucré.
Très rare	Acido-cétose, coma diabétique hyperosmolaire, hyperglycémie sévère, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie.
Troubles Affections psychiatriques	
Fréquent	Dysarthrie
Peu fréquent	Dysphémie
Rare	Nervosité, agitation.
Troubles Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence/sédation, sensation vertigineuse
Fréquent	Vision floue, Crises comitiales épileptiques /convulsions/secousses myoclonique, symptômes extrapyramidaux, akathisie, tremblements, rigidité, céphalées
Peu fréquent	Syndrome malin des neuroleptiques
Rare	Confusion, délire.
Très rare	Dyskinésies tardives, symptômes obsessionnels compulsifs.
Fréquence indéterminée	Syndrome cholinergique (après un arrêt brutal)*, modifications de l'électroencéphalogramme*, syndrome de la tour de Pise (pleurothotonus)*
Affections oculaires	
Fréquent	Vision floue
Troubles Affections cardiaques	
Très fréquent	Tachycardie
Fréquent	Modifications de l'ECG l'électrocardiogramme
Rare	Collapsus circulatoire, arythmie cardiaque, myocardite, péricardite/épanchement péricardique.

Fréquent	Hypertension artérielle, hypotension orthostatique, syncope.		Très rare	Cardiomyopathie, arrêt cardiaque
Rare	Troubles thrombo-emboliques.		Fréquence indéterminée	Infarctus du myocarde pouvant être fatal*, douleur thoracique/angor*
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			Troubles Affections vasculaires	
Rare	Fausse route.		Fréquent	Hypertension artérielle, hypotension orthostatique, syncope.
Très rare	Dépression ou arrêt respiratoire.		Rare	Troubles thrombo-emboliques. Thromboembolie
Troubles gastro-intestinaux			Fréquence inconnue	Thromboembolie veineuse
Très fréquent :	constipation, sialorrhée		Fréquence indéterminée :	
Fréquent	nausées, vomissements, anorexie, sécheresse de la bouche		Troubles Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	dysphagie		Rare	Fausse route, pneumonie et infection du tractus respiratoire inférieur pouvant être fatal.
Très rare	Hypertrophie de la glande parotide, occlusion intestinale/iléus paralytique/fécalome.		Très rare	Dépression ou arrêt respiratoire.
Troubles hépto-biliaires			Fréquence indéterminée	Congestion nasale*
Fréquent	élévation des enzymes hépatiques.		Troubles Affections gastro-intestinales	
Rare	hépatite, ictère cholestatique, pancréatite.		Très fréquent :	Constipation, sialorrhée
Très rare	nécrose hépatique fulminante.		Fréquent	Nausées, vomissements, anorexie, sécheresse de la bouche
[...]			Rare	Dysphagie
			Très rare	Hypertrophie de la glande parotide augmentation de volume de la glande parotide, occlusion intestinale/iléus paralytique/fécalome.
			Fréquence indéterminée	Diarrhée*, Gêne abdominale/brûlures d'estomac/dyspepsie*, colites*
			Troubles Affections hépatobiliaires	
			Fréquent	Élévation des enzymes hépatiques.
			Rare	Hépatite, ictère cholestatique, pancréatite.
			Très rare	Nécrose hépatique fulminante.
			Fréquence indéterminée :	Stéatose hépatique*, nécrose

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très rare	Réactions cutanées
Troubles rénaux et urinaires	
Fréquent :	Incontinence urinaire, rétention urinaire.
Très rare	Néphrite interstitielle.
[...]	
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très rare	Priapisme

hépatique*, hépatotoxicité*, fibrose hépatique*, cirrhose hépatique*, troubles hépatiques incluant ces événements hépatiques conduisant à des conséquences engageant le pronostic vital telles que des lésions du foie (hépatiques, cholestatiques et mixtes), une insuffisance hépatique pouvant être 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 musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée :	Faiblesse musculaire*, spasmes musculaires*, douleurs musculaires*, lupus systémique érythémateux*
Troubles rénaux et urinaires Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent :	Incontinence urinaire, rétention urinaire.
Très rare	Néphrite interstitielle.
Fréquence indéterminée :	Insuffisance rénale* Enurésie nocturne*
[...]	
Affections endocriniennes	
Fréquence indéterminée	Pseudo-phéochromocytome
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	
Inconnue	Syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir 4.6)
Fréquence indéterminée :	
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très rare	Priapisme
Fréquence indéterminée	Ejaculation rétrograde*

De très rares cas 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 clairement établie avec l'utilisation de ce médicament.

*Effets indésirables issus de l'expérience après commercialisation via les rapports de cas spontanés et de la littérature.

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 clairement établie avec l'utilisation de ce médicament.

[...]