

DISTRIBUTION ET MONITORAGE DE LA CLOZAPINE

NORME 92.02

Direction des services professionnels



ORDRE DES **PHARMACIENS** DU QUÉBEC

Présent pour vous

**TABLE
DES MATIÈRES**

CONTEXTE	3
1.1 GÉNÉRALITÉS	3
1.2 INSTAURATION DU TRAITEMENT	3
1.3 DISTRIBUTION ET MONITORAGE	4
1.3.1 FABRICANT	4
1.3.2 PHARMACIEN	4
1.3.3 GROSSISTES	5
1.3.4 TRANSFERTS	5
1.3.5 MÉTHODES DE RÉCEPTION DES RÉSULTATS SANGUINS	6
1.3.6 SUBSTITUTION DE LA CLOZAPINE	7
1.3.7 SITUATIONS PARTICULIÈRES	9
TABLEAU 1 : ALGORITHME D'EXÉCUTION DE L'ORDONNANCE DE LA CLOZAPINE	10
FIGURE 1 : RÉTABLISSEMENT DE LA FRÉQUENCE DE LA SURVEILLANCE APRÈS UN ARRÊT DE TRAITEMENT	11

CONTEXTE

Le Bureau de l'Ordre a adopté, en 1992, une norme de pratique encadrant les services pharmaceutiques liés à la distribution de la clozapine.

Une mise à jour a été faite en 2005 et, depuis ce temps, des modifications ont été apportées à la monographie du produit relativement à la fréquence des analyses hématologiques (7, 14 et 28 jours). L'intégration de ces modifications a mené à une révision de la norme 92.02.

Le présent document a donc pour objectif de préciser les recommandations de l'Ordre des pharmaciens du Québec. Celles-ci tiennent compte des exigences apparaissant dans les monographies des diverses préparations de clozapine disponibles, des procédures de distribution prévues par les manufacturiers et, enfin, des obligations professionnelles du pharmacien concernant la distribution et le monitoring clinique de la clozapine.

1.1 GÉNÉRALITÉS

La clozapine est indiquée dans le traitement symptomatique de la schizophrénie réfractaire. Elle comporte toutefois d'importants risques d'agranulocytose, les patients qui l'utilisent doivent donc être régulièrement soumis à des analyses hématologiques. La monographie du produit présente les conditions qui doivent être respectées lors de la prescription et de la distribution de la clozapine. **Le professionnel de la santé qui choisirait de s'écarter de ces conditions devrait justifier sa décision et il en serait légalement responsable.**

Selon les exigences de Santé Canada, chaque fabricant de clozapine doit instaurer un réseau de surveillance nationale servant à compiler et vérifier les résultats hématologiques des patients traités par ce médicament. Ces résultats doivent être transmis au médecin traitant et au pharmacien impliqué. Cette transmission doit avoir lieu dans les 24 heures suivant la réception des analyses de laboratoire.

Les réseaux de surveillance des fabricants sont **parallèles et indépendants**. En plus de recueillir les valeurs hématologiques, ils doivent pouvoir identifier les patients pour lesquels l'administration de la clozapine doit cesser. Ces patients reçoivent alors le « statut d'interdiction de reprise du traitement ». Ce processus implique que chaque fabricant de clozapine puisse obtenir ou transmettre aux autres fabricants le « **statut d'interdiction de reprise de traitement** » de même que le statut hématologique de tous les patients, dans les deux cas dans un délai de 24 heures suivant la réception d'une demande écrite.

Lorsqu'un patient débute un traitement à la clozapine, il est recommandé au pharmacien de vérifier l'état hématologique du patient et l'absence de contre-indication au traitement, en consultant tous les réseaux de surveillance existants relatifs à la clozapine.

1.2 INSTAURATION DU TRAITEMENT

Le traitement par la clozapine peut être amorcé chez des patients hospitalisés ou non hospitalisés à condition, dans ce dernier cas, qu'une surveillance médicale appropriée soit possible.

Le traitement à la clozapine est réservé aux patients pour lesquels la numération et la formule leucocytaires sont **normales** (statut vert) et pour lesquels ces analyses peuvent être effectuées au moins une fois par semaine au cours des 26 premières semaines de traitement, au moins toutes les deux semaines au cours des 26 semaines suivantes et au moins toutes les quatre semaines par la suite. La surveillance doit se poursuivre tout au long du traitement et pendant au moins quatre semaines après l'arrêt du traitement. Un algorithme d'exécution de l'ordonnance de la clozapine est présenté au tableau 1.

Le changement de fréquence de suivi de 7 à 14 jours ou de 14 à 28 jours doit être évalué sur une base individuelle pour chaque patient après 26 ou 52 semaines de traitement respectivement. Cette décision devrait être basée sur le profil hématologique du patient, le jugement clinique du médecin traitant (supporté par un hématologue au besoin) et la volonté du patient.

Le pharmacien peut remettre au patient la quantité de clozapine nécessaire pour une, deux ou quatre semaines de traitement, selon l’algorithme d’exécution de l’ordonnance, si les résultats sanguins sont jugés normaux (statut vert). Le pharmacien a toujours le privilège d’exercer son jugement professionnel concernant la quantité de clozapine servie au patient. Il doit indiquer au dossier-patient les raisons qui le poussent à croire à un risque pour le patient, s’il y a lieu. On encourage le pharmacien à communiquer avec le prescripteur pour l’informer de sa décision lorsque la quantité servie est différente de celle prescrite.

Une lettre provenant du réseau de distribution est acheminée aux pharmaciens, précisant la fréquence des analyses hématologiques. Cette information est aussi présente dans la base de données accessible sur le site Internet mis en place par les différentes compagnies, ainsi que sur les documents transmis confirmant les résultats de l’analyse.

1.3 DISTRIBUTION ET MONITORAGE (tous les milieux)

1.3.1 FABRICANT

Dans le but d’assurer une distribution sécuritaire de la clozapine, Santé Canada requiert (1) :

1. Que les fabricants de clozapine mettent en place un réseau de surveillance de la médication. Présentement, les différents fabricants ont décidé d’instaurer des réseaux de surveillance indépendants.
2. Que le réseau de surveillance permette l’établissement d’une base de données nationale qui doit comprendre une référence non nominative au patient, son secteur de résidence, le nom du médecin traitant, le nom du pharmacien qui offre le service au patient, les coordonnées du laboratoire effectuant les analyses sanguines et émettant les résultats.
3. Que le réseau de surveillance permette d’identifier les patients qui ont reçu le « statut d’interdiction de reprise du traitement ». Ce processus implique que chaque fabricant de clozapine puisse obtenir ou transmettre aux autres fabricants ce statut de même que le statut hématologique de tous les patients, dans les deux cas dans un délai de 24 heures suivant la réception d’une demande écrite.

1.3.2 PHARMACIEN

En regard de la distribution de la clozapine, **le pharmacien doit s’assurer de remplir les obligations professionnelles suivantes, avant de servir le médicament.**

1. S’inscrire au réseau de surveillance du fabricant choisi.
2. Communiquer avec le prescripteur afin de s’assurer qu’il ait rempli le formulaire d’inscription au réseau de surveillance du fabricant choisi.
3. S’assurer que le patient soit inscrit au réseau de surveillance du fabricant choisi.
4. S’assurer que le prélèvement sanguin hebdomadaire, bimensuel, ou mensuel a bien été effectué.

Il est essentiel que les pharmaciens valident la date de l’analyse sanguine et les résultats avant de procéder à l’exécution de l’ordonnance de clozapine.

5. Obtenir le résultat de l'analyse sanguine avant de remettre la médication (voir 1.3.5 : Méthodes de réception des résultats).
Peu importe le mode de distribution de la clozapine (fiolle, Dosett, Dispill, etc.), le pharmacien a l'obligation d'obtenir le résultat de l'analyse sanguine du patient **avant de remettre la médication**.
6. Inscrire cette information au dossier du patient.
Afin d'assurer que la consultation des dossiers des patients prenant de la clozapine se fasse avec les données à jour, il est essentiel que les résultats sanguins soient inscrits au dossier informatisé du patient.
7. S'assurer que le réseau de surveillance vérifiera auprès des autres réseaux de surveillance si le patient a déjà utilisé la clozapine et s'il a fait l'objet d'un arrêt de traitement secondaire à une agranulocytose ou à un effet indésirable (myocardite, allongement de l'onde QT, etc.).
Dans le cas de la clozapine, chaque fabricant du médicament tient des registres de patients distincts. Il y a un processus établi pour le transfert des patients d'un registre à un autre, exigeant une confirmation écrite et l'accès à l'information sur le suivi précédent. Il est recommandé au pharmacien d'indiquer ces renseignements au dossier-patient informatisé.
8. Obtenir l'autorisation du réseau pour débiter le traitement.
9. Remettre au patient la quantité de clozapine nécessaire pour une, deux ou quatre semaines de traitement, selon l'algorithme d'exécution de l'ordonnance, si les résultats sanguins sont jugés normaux.
Toute ordonnance demandant un service supérieur peut être fractionnée en période de 7, 14 ou 28 jours, selon le cas. On encourage le pharmacien à communiquer avec le prescripteur afin de lui rappeler la restriction de la clozapine quant à la durée du traitement.
Lorsque la quantité servie est modifiée (de 7 à 14 jours ou de 14 à 28 jours), il est recommandé au pharmacien de noter le changement au dossier du patient et de demander une nouvelle ordonnance spécifiant la nouvelle quantité à servir.
10. Confirmer avec le prescripteur la poursuite du traitement si la situation atteint le niveau « alerte » (statut jaune).
11. Suspender sans délai le traitement et confirmer immédiatement cette cessation au prescripteur si la situation atteint le niveau « arrêt » (statut rouge).

Les procédures mises en place par les fabricants devraient par ailleurs permettre une circulation rapide de l'information entre les professionnels de la santé impliqués auprès du patient.

1.3.3 GROSSISTES

La clozapine n'est offerte que par l'intermédiaire d'un système de distribution mis en place par chacun des fabricants. Ce système permet aux grossistes de vendre la clozapine à tout pharmacien qui en fait la demande. Un rapport précisant le nom des pharmaciens s'étant procuré de la clozapine doit toutefois être acheminé quotidiennement à chacun des réseaux. Ainsi, les réseaux sont en mesure d'identifier les pharmacies qui ont de la clozapine en leur possession mais qui ne sont pas inscrites au réseau. Afin de régulariser la situation, un formulaire d'inscription sera automatiquement transmis à ces pharmacies par le réseau concerné.

1.3.4 TRANSFERTS

Lorsqu'un patient est transféré d'un milieu à un autre (d'un établissement de santé à une pharmacie communautaire, d'une pharmacie communautaire à un établissement de santé, d'un établissement de santé à un autre établissement ou d'une pharmacie communautaire à une autre pharmacie), il est souhaitable que les pharmaciens communiquent entre eux verbalement ou à l'aide du sommaire pharmaceutique pour assurer la continuité des soins au patient dans son nouveau milieu.

Cette communication permettra, entre autres, d'évaluer l'adhésion du patient à son traitement*, d'informer le pharmacien nouvellement impliqué du produit qui a été servi au patient et de lui transmettre les résultats des derniers tests sanguins présentant le profil hématologique du patient à jour.

Lorsqu'il détient ces informations, le pharmacien doit communiquer avec le réseau de surveillance concerné afin de s'y inscrire (s'il y a lieu) et d'indiquer le lieu et le moment choisi pour la transmission des résultats hématologiques.

** Si le traitement a été interrompu depuis plus de 48 heures, il faut reprendre la clozapine selon le schéma posologique graduel. Il est recommandé de réinitier le traitement à 12,5mg die ou bid, pour atteindre la dose visée sur une période pouvant atteindre deux semaines, tel que précisé dans la monographie du fabricant. La fréquence de la surveillance après un arrêt de traitement sera aussi réévaluée en tenant compte de la durée de l'arrêt (voir figure 1).*

1.3.5 MÉTHODES DE RÉCEPTION DES RÉSULTATS SANGUINS

Trois méthodes distinctes de réception des résultats d'analyses sanguines sont mises à la disposition des pharmaciens. De celles-ci découlent trois façons de procéder.

1.3.5.1 Réception des résultats par télécopieur

- a) Le pharmacien doit choisir une journée propice à la réception des résultats sanguins, en tenant compte de la fréquence des analyses de ses patients.
- b) Le réseau de surveillance dans lequel il est inscrit acheminera les résultats au pharmacien par télécopieur, selon l'horaire prédéterminé.
- c) Le pharmacien doit s'assurer que la date du résultat reçu corresponde au résultat de la semaine en cours.
- d) Les résultats doivent être **datés et consignés au dossier-patient informatisé**.
- e) La télécopie des résultats des analyses sanguines doit être conservée pour une période minimale de deux ans. La méthode de classement doit permettre de les consulter facilement, au besoin.

1.3.5.2 Réception des résultats par téléphone

- a) Le pharmacien peut recevoir verbalement les résultats d'analyse de la part du médecin, du coordonnateur local ou d'un employé du laboratoire d'analyses.
- b) Le pharmacien ne doit jamais accepter que l'information sur les résultats sanguins soit fournie par le patient.
- c) Les résultats doivent être **datés et consignés au dossier-patient informatisé**.
- d) Les résultats reçus doivent être consignés dans un registre et conservés pour une période minimale de deux ans. L'inscription au registre doit comprendre la date du prélèvement sanguin, le résultat de l'analyse, le nom de la personne qui lui transmet l'information ainsi que la date et l'heure de la transmission et les initiales du pharmacien.

1.3.5.3 Consultation des résultats par Internet

Actuellement, tous les fabricants de clozapine offrent la possibilité de consulter les résultats des analyses sanguines sur un site Internet. Selon les informations obtenues auprès des fabricants, la consultation des sites Internet est sécurisée par un mot de passe personnel et un nom d'utilisateur choisi par le pharmacien.

- a) Les résultats doivent être **datés et consignés au dossier-patient informatisé**.
- b) L'information reçue devrait être imprimée ou consignée par écrit (comme en 1.3.5.2.d) et conservée pour une période minimale de deux ans.

1.3.5.4 Coordonnées des réseaux de surveillance des fabricants

Les fabricants suivants, lors de la publication de cette norme, distribuaient au Québec une marque de clozapine ayant reçu un avis de conformité de Santé Canada.

Apotex (Apo-Clozapine^{md})
Programme de gestion des risques pour Apo-Clozapine
Téléphone : 1 877 276-2569
Télécopieur : 1 866 836-6778
Accès Internet : <http://www.apoclozapine.com>

Genpharm (Gen-Clozapine^{md})
Gen-Clozapine Accès-Réseau
Téléphone : 1 866 501-3338
Télécopieur : 1 800 497-9592
Accès Internet : <http://www.gencan.ca>

Novartis (Clozaril^{md})
Réseau d'assistance et de soutien Clozaril (RASC)
Téléphone : 1 800 267-2726
Télécopieur : 1 800 465-1312
Accès Internet : <https://www.csan.ca>

Prenez note que ces réseaux sont accessibles 24 heures sur 24, 7 jours sur 7.

1.3.6 SUBSTITUTION DE LA CLOZAPINE

1.3.6.1 Généralités

La *Loi sur la pharmacie* (art. 21) mentionne que :

« (...) un pharmacien doit exécuter une ordonnance suivant sa teneur intégrale. Il peut toutefois, pourvu qu'il en avise le client et qu'il l'inscrive à son dossier, substituer au médicament prescrit un médicament dont la dénomination commune est la même, à moins d'indication contraire formulée de sa main par l'auteur de l'ordonnance. »

Ainsi, les diverses préparations de clozapine peuvent, selon certains critères, faire l'objet d'une substitution par un pharmacien. Cependant, cette substitution ne peut s'effectuer sur la base des seuls facteurs économiques; les considérations pharmaceutiques, pharmacologiques, thérapeutiques et cliniques doivent également être prises en compte.

Avant de substituer un médicament, le pharmacien doit, en plus des aspects légaux, tenir compte des facteurs suivants :

- l'état du patient;
- le médicament impliqué;
- l'initiation ou la poursuite d'une pharmacothérapie.

La substitution d'un médicament ne doit jamais se faire de façon systématique. La décision de substituer doit toujours être individualisée. Au moment du renouvellement des ordonnances pour les patients souffrant d'une pathologie difficile à contrôler et qui utilisent un médicament à index thérapeutique étroit, la conduite à adopter est expliquée dans le « Guide sur la substitution en pharmacie ». On y retrouve un algorithme qui facilite cette prise de décision, sans la rendre pour autant mécanique. Nous vous suggérons donc de relire ce guide, disponible dans le site Web de l'Ordre. (7)

La décision de la Régie de l'assurance maladie du Québec d'appliquer pour un médicament donné la méthode du prix le plus bas parmi des produits regroupés dans une même case dans la Liste des médicaments, n'implique pas d'emblée que ces derniers puissent être substitués l'un à l'autre, ni d'ailleurs qu'ils ne puissent jamais l'être. La liste « n'a pas pour but d'établir, pour un médicament donné, son interchangeabilité avec d'autres produits inscrits à la liste » (Liste RAMQ # 6, p. G.21). De fait, une décision prise aux fins de l'administration d'un régime d'assurance ne constitue pas une décision professionnelle. (8)

1.3.6.2 Particularités à la clozapine

La décision clinique du pharmacien de substituer une marque de clozapine pour une autre s'accompagne d'obligations professionnelles qui nécessitent la collaboration de tous les intervenants afin de permettre un contrôle et un suivi adéquats. Puisque les différents réseaux de surveillance sont indépendants, il est essentiel que les pharmaciens, les médecins et les patients soient inscrits au système de distribution du fabricant choisi dans le but d'assurer la distribution sécuritaire de la clozapine.

Au moment de la prestation du service pharmaceutique, lors d'une substitution de produit, le pharmacien doit :

1. Aviser le patient du changement et l'inscrire à son dossier.
2. Communiquer avec le médecin traitant pour l'informer du changement de produit.
3. Obtenir un nouveau formulaire d'inscription du patient propre au nouveau registre, rempli par le médecin prescripteur.*
4. Remplir et retourner le formulaire d'inscription spécifique au réseau de surveillance du fabricant choisi.
5. Obtenir l'historique des formules sanguines des quatre dernières semaines.
6. Attendre l'autorisation du réseau pour débiter le traitement.
7. Obtenir, par l'intermédiaire de son grossiste, la quantité de clozapine désirée.

Étant donné que le patient, le médecin et le pharmacien doivent être inscrits dans un réseau de surveillance spécifique pour le suivi hématologique, il serait préférable qu'une seule marque de clozapine soit utilisée si plusieurs teneurs doivent être servies au patient.

À noter que, pour un patient stabilisé, le passage d'une marque de clozapine à une autre ne nécessite pas le retour à une surveillance hématologique hebdomadaire. La fréquence des analyses sanguines est maintenue à celle qui prévalait avant le changement.

La distribution sécuritaire de la clozapine repose sur la collaboration entre les pharmaciens, les prescripteurs et les responsables des différents réseaux ainsi que sur le partage efficace d'information.

Dorénavant, le prescripteur devra informer son patient du partage possible d'information et devra obtenir le consentement écrit du patient (6).

* Dans son communiqué Avis destiné aux professionnels de la santé du 23 juin 2004, Santé Canada mentionne : « Le changement de traitement d'un patient ou d'une patiente d'une marque de clozapine à une autre ne doit pas être effectué par un pharmacien à moins qu'il ou qu'elle n'obtienne un nouveau formulaire d'inscription du patient propre au nouveau registre et rempli par le médecin prescripteur. » (6)

1.3.7 SITUATIONS PARTICULIÈRES

1.3.7.1 Vacances

Lorsqu'un patient doit s'absenter du Québec pour une période plus longue que la fréquence de ses analyses, le coordonnateur du réseau de surveillance du fabricant concerné doit être avisé des étapes du voyage et de sa durée **15 jours à l'avance**. Ce dernier trouvera un laboratoire et un médecin à l'extérieur de la province dont les coordonnées seront transmises à l'équipe de soins et au médecin traitant, lequel en informera le patient et son pharmacien. L'équipe de soins doit s'assurer d'avoir les coordonnées du patient en tout temps afin de pouvoir le contacter au besoin.

Des ententes seront conclues entre le réseau et les différents laboratoires pour les prélèvements sanguins avant le départ du patient, ainsi qu'avec les pharmaciens pour la remise de la clozapine.

1.3.7.2 Arrêt du traitement

La fréquence des suivis n'a pas à être modifiée si la thérapie est interrompue pendant trois jours ou moins. Si le traitement est interrompu pour plus de trois jours, nous vous invitons à vous référer à la figure 1 pour connaître la fréquence des suivis.

Lorsqu'un traitement est interrompu parce que le patient souffre de granulocytopénie ou de leucopénie aiguë, il ne doit pas être repris. Le patient reçoit alors le « **statut d'interdiction de reprise du traitement** ».

1.3.7.3 Inventaire de clozapine

Le pharmacien inscrit à un réseau de surveillance d'un fabricant ne doit jamais partager son inventaire de clozapine avec un pharmacien qui n'est pas inscrit à ce réseau. Pour plus d'information à ce sujet, se référer à la rubrique « Grossistes ».

1.3.7.4 Distribution de la clozapine fondée sur des motifs humanitaires

Certains patients ne sont pas assujettis aux **normes habituelles** de surveillance hématologique. Dans ce cas, **le seuil pour chacun des statuts et la fréquence des analyses hématologiques peuvent être modifiés pour des situations exceptionnelles, mais les analyses hématologiques seront toujours requises.**

L'analyse de ces situations exceptionnelles est faite par le médecin traitant. Si celui-ci identifie que le traitement par la clozapine est requis et fondé mais que la fréquence de suivi constitue un obstacle au traitement, il pourra donc formuler de nouvelles recommandations de surveillance hématologique. Lorsque ces recommandations sont appliquées à un patient, le pharmacien doit être avisé de la situation, ainsi que du suivi hématologique proposé. Ces renseignements seront notés au dossier informatisé du patient.

TABLEAU 1 :

ALGORITHME D'EXÉCUTION DE L'ORDONNANCE DE LA CLOZAPINE

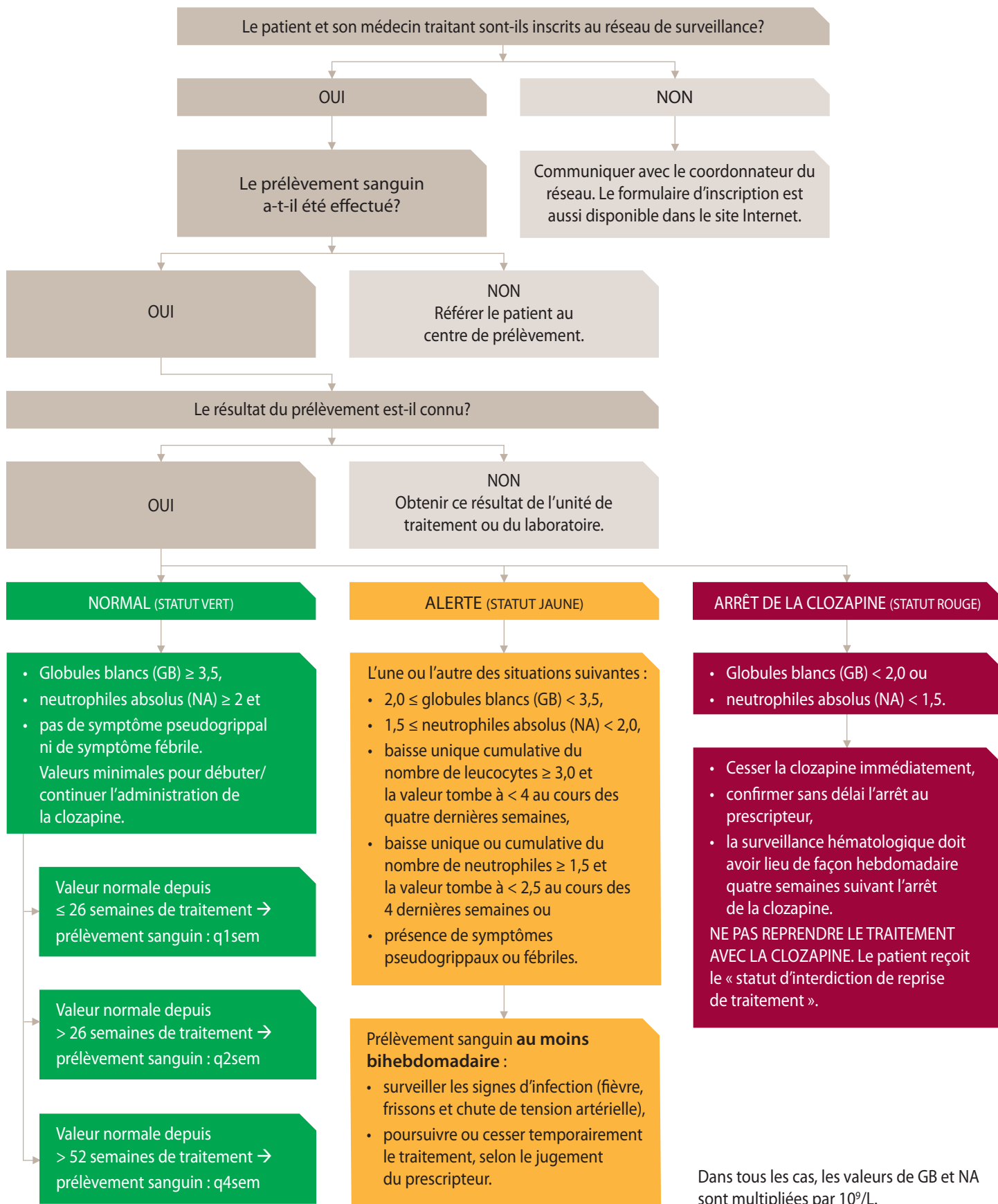
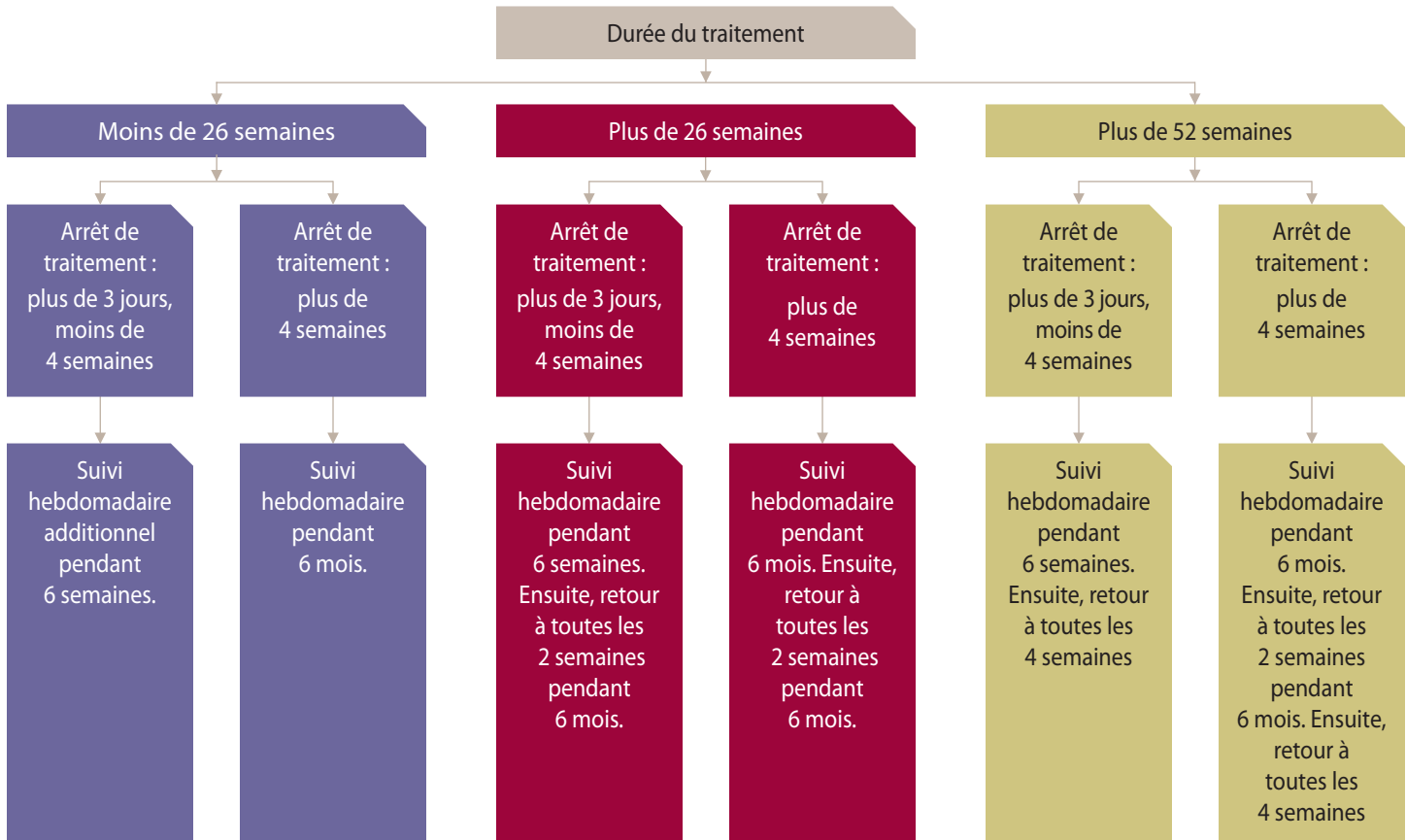


FIGURE 1 :

RÉTABLISSMENT DE LA FRÉQUENCE DE LA SURVEILLANCE APRÈS UN ARRÊT DE TRAITEMENT



RÉFÉRENCES

- (1) Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, 2008.
- (2) Monographie de Apo-Clozapine, Apotex, avril 2008.
- (3) Monographie de Gen-Clozapine, Genpharm, février 2008.
- (4) Monographie de Clozaril, Novartis, décembre 2007.
- (5) Santé Canada. La pharmacovigilance après la commercialisation au Canada, 7 décembre 2005. En ligne : http://www.hc-sc.gc.ca/hcs-sss/pubs/pharma/2005-pharma-surveill-can/ref-can_3_3_f.html. Consulté le 18 avril 2008.
- (6) Avis de Santé Canada : Surveillance des patients utilisant la clozapine au Canada, juin 2004.
- (7) Bulletin d'information professionnelle, Ordre des pharmaciens du Québec, numéro 137, mars 2003.
- (8) Bulletin d'information professionnelle, Ordre des pharmaciens du Québec, numéro 107, décembre 1999.

Ordre des pharmaciens du Québec

266, rue Notre-Dame Ouest, bureau 301
Montréal (Québec) H2Y 1T6

Téléphone : 514-284-9588
Numéro sans frais : 1-800-363-0324
Courriel : ordrepharm@opq.org

www.opq.org



ORDRE DES **PHARMACIENS** DU QUÉBEC

Présent pour vous