

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr LOXAPAC IM

Injection de chlorhydrate de loxapine

50 mg/ml

Pour injection intramusculaire

Stérile

Antipsychotique

Sandoz Canada Inc.
145 Jules-Léger
Boucherville, QC, Canada
J4B 7K8

Date de révision: 7 juillet 2014

Numéro de contrôle : 173578

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	21
TOXICOLOGIE	22
RÉFÉRENCES	25
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	28

Pr LOXAPAC IM

injection de chlorhydrate de loxapine

Stérile

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Intramusculaire	Solution pour injection, 50 mg/mL	Polysorbate 80, polypropylène glycol, de l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium et de l'eau pour injection.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

LOXAPAC IM (injection de chlorhydrate de loxapine) est indiqué dans le traitement des manifestations de la schizophrénie.

Gériatrie (> 65 ans) : LOXAPAC IM n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de **démence**. L'innocuité et l'efficacité de LOXAPAC IM chez les patients âgés de 65 ans ou plus n'ont pas été étudiées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, l'encadré Mises en garde et précautions importantes et Populations particulières).

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de LOXAPAC IM n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans; son usage n'est donc pas recommandé.

CONTRE-INDICATIONS

LOXAPAC IM est contre-indiqué dans :

- les états comateux ou graves de dépression d'origine médicamenteuse (alcool, barbituriques, narcotiques, etc.).
- le cas des individus ayant une hypersensibilité connue à la loxapine ou à tout ingrédient contenu dans la formulation de LOXAPAC IM ou les composants du contenant.
- le cas des individus ayant des lésions cérébrales, des troubles hépatiques, une insuffisance rénale, un phéochromocytome et des dyscrasies sanguines.
- le cas des patients ayant un collapsus circulatoire ou un trouble cardiaque grave.

- le cas des patients qui doivent subir une anesthésie locale ou spinale.
- le cas des patients prenant de la métopropramole en concomitance.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence

Le risque de décès chez les patients âgés atteints de démence et traités par des antipsychotiques atypiques est plus élevé que chez ceux recevant un placebo. L'analyse de treize essais contrôlés par placebo portant sur différents antipsychotiques atypiques (durée modale de 10 semaines) chez ce type de patients a révélé un taux de mortalité moyen 1,6 fois plus élevé chez les patients traités par le médicament étudié. Même si les causes variaient, la plupart des décès étaient d'origine cardiovasculaire (p. ex., insuffisance cardiaque ou mort subite) ou infectieuse (p. ex., pneumonie) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Utilisation chez les patients âgés atteints de démence).

Généralités

À l'image de tout autre antipsychotique, LOXAPAC IM peut altérer les capacités mentales et (ou) physiques, surtout durant les premiers jours du traitement. Les malades ambulatoires doivent donc éviter toute activité exigeant une vigilance spéciale (la conduite de véhicules ou l'opération de machinerie, par exemple) et l'emploi simultané d'alcool et d'autres déprimeurs du système nerveux central.

LOXAPAC IM exerce un effet antiémétique chez l'animal. Cet effet pouvant aussi se produire chez l'homme, la loxapine peut masquer des signes de surdosage par des médicaments toxiques et dissimuler ainsi certains états comme une obstruction intestinale et une tumeur cérébrale.

Cardio-vasculaire

Utiliser LOXAPAC IM avec prudence chez les patients atteints de maladie cardio-vasculaire. Une accélération de la fréquence du pouls et une hypotension transitoire ont été toutes deux signalées chez des patients traités aux antipsychotiques. En présence d'une hypotension très prononcée exigeant la prise de vasopresseur, il faut préférer le lévartérol ou la phényléphrine. Dans ces cas, éviter l'utilisation d'épinéphrine.

Endocrinien et métabolisme

Hyperprolactinémie : Les antipsychotiques élèvent les taux de prolactine, et cette hausse persiste durant l'administration prolongée. Des cultures tissulaires expérimentales montrent qu'environ un tiers des cancers du sein chez les humains sont dépendants de la prolactine *in vitro*, facteur qui revêt une importance possible si la prescription de ces médicaments est envisagée pour des patients chez qui un cancer du sein a été détecté antérieurement.

Bien que des troubles tels que la galactorrhée, l'aménorrhée, la gynécomastie et l'impuissance

aient été signalés, on ignore la signification clinique de l'augmentation des concentrations de prolactine sérique chez la plupart des patients. Chez les rongeurs, on a constaté une augmentation des néoplasmes mammaires après l'administration chronique d'antipsychotiques.

Cependant, ni les études cliniques, ni les études épidémiologiques effectuées jusqu'à présent n'ont mis en évidence un lien entre l'administration prolongée de ces médicaments et l'oncogénèse mammaire; les preuves disponibles sont jugées insuffisantes pour être concluantes à l'heure actuelle.

Hyperglycémie : Des cas d'acidose diabétique se sont déclarés chez des patients n'ayant aucun antécédent signalé d'hyperglycémie. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance initiale et périodique de leur glycémie et de leur poids corporel.

Génito-urinaire

De rares cas de priapisme ont été signalés avec l'utilisation d'antipsychotiques comme la loxapine. Cet effet indésirable, comme cela a été noté pour d'autres antipsychotiques, ne semblait pas être lié à la dose et ne corrélait pas avec la durée du traitement.

Hématologique

Des cas de neutropénie, de granulocytopénie et d'agranulocytose ont été rapportés pendant l'utilisation d'antipsychotiques. Par conséquent, il est recommandé que la formule sanguine complète (FSC) des patients soit évaluée avant l'instauration du traitement par la LOXAPINE IM et périodiquement par la suite, tout au long du traitement.

Thrombo-embolie veineuse

Des cas de thrombo-embolie veineuse (TEV) (y compris un cas d'embolie pulmonaire fatale) ont été rapportés avec les antipsychotiques, y compris la loxapine, dans des rapports de cas et/ou des études observationnelles. Tous les facteurs de risque potentiels pour la TEV doivent être identifiés et des mesures préventives prises lors de la prescription de LOXAPAC IM.

L'emploi de ce médicament dans les cas de dyscrasies sanguines ou de maladie hépatique d'une gravité importante n'est pas recommandé.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant de troubles hépatiques d'une gravité importante (voir CONTRE-INDICATIONS).

Neurologique

Dyskinésie tardive

Un syndrome consistant en mouvements dyskinétiques involontaires au potentiel irréversible peut apparaître chez des patients traités avec des antipsychotiques classiques. Bien que l'incidence de l'apparition d'une dyskinésie tardive lors d'un traitement avec des antipsychotiques classiques soit plus élevée parmi les personnes âgées, particulièrement chez les femmes, il est impossible de se fier à cette incidence pour prédire, au début du traitement, quels patients sont plus sujets à ce syndrome.

On croit que le risque d'apparition d'une dyskinésie tardive et la possibilité qu'elle devienne irréversible augmentent tous deux avec la prolongation de la durée du traitement et l'augmentation de la dose cumulative totale d'antipsychotique administrée au patient. Toutefois, il est possible que le syndrome apparaisse après un traitement à faible dose d'une durée relativement brève, bien que cela soit moins fréquent. On ne connaît aucun traitement pour les cas établis de dyskinésie tardive, bien que ce syndrome disparaisse, complètement ou en partie, à l'interruption du traitement avec l'antipsychotique. Ce traitement en soi peut toutefois masquer (ou partiellement masquer) les signes et symptômes de la dyskinésie tardive et, par conséquent, peut masquer le processus sous-jacent. On ne connaît pas les effets de la suppression des symptômes sur la progression à long terme du syndrome.

Compte tenu de ces faits, LOXAPAC IM devrait être prescrit de façon à ce que le risque d'apparition de dyskinésie tardive soit réduit au minimum. Comme c'est le cas avec tous les antipsychotiques, l'utilisation chronique de LOXAPAC IM sera réservée aux patients qui semblent retirer le plus de bénéfice du médicament. Pour ces patients, on recherchera la plus faible dose et la plus courte durée de traitement possible. Le besoin de traitement continu devrait être réévalué de façon périodique.

Dès l'apparition des signes et symptômes de dyskinésie tardive chez un patient traité avec LOXAPAC IM, on devrait considérer l'interruption du traitement. Toutefois, chez certains patients, le traitement avec LOXAPAC IM peut s'avérer nécessaire malgré la présence du syndrome.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Un complexe de symptômes au potentiel fatal que l'on appelle parfois syndrome malin des neuroleptiques (SMN) a été rapporté en association avec les antipsychotiques. Ses manifestations cliniques sont l'hyperpyrexie, la rigidité musculaire, des changements dans l'état de conscience et des signes d'autonomie instable (pouls ou tension artérielle irréguliers, tachycardie, diaphorèse et dysrythmie cardiaque).

Il est difficile d'établir un diagnostic pour ces patients. Avant d'en arriver à une conclusion, il est important d'identifier les cas où le tableau clinique présente à la fois une maladie grave (comme par exemple une pneumonie, une infection générale, etc.) et des signes et symptômes extrapyramidaux non traités ou traités inadéquatement. D'autres facteurs à considérer lors de l'établissement d'un diagnostic sont: toxicité anticholinergique, insolation, fièvre d'origine thérapeutique et pathologie primaire du système nerveux central (SNC).

Le traitement du SMN devrait comprendre 1) un arrêt immédiat du traitement antipsychotique ou de la prise de tout autre médicament qui n'est pas nécessaire au traitement concomitant, 2) traitement symptomatique intensif et surveillance médicale et 3) traitement de tout problème médical concomitant sérieux pour lequel un traitement spécifique est possible. De façon générale, on ne s'entend pas sur un traitement pharmacologique particulier pour les cas de SMN non complexes.

Dans les cas où le patient a besoin d'un traitement neuroleptique après s'être remis du SMN, on devrait considérer soigneusement le potentiel de réintroduction du traitement. Le patient devra

être surveillé de près, des récurrences de SMN ayant été rapportées.

Crises convulsives

N'employer LOXAPAC IM qu'avec une prudence extrême chez les patients avec antécédents de troubles convulsifs car il abaisse le seuil convulsif. Des crises d'épilepsie ont été signalées chez des épileptiques recevant LOXAPAC IM à des doses antipsychotiques, et ces crises peuvent apparaître même lorsqu'une médication anticonvulsivante courante est maintenue.

Signes neurologiques apparaissant après l'interruption du traitement

En général, l'interruption soudaine de la prise d'antipsychotiques n'entraîne pas de problèmes chez les patients soumis à un traitement de courte durée. Cependant certains patients en traitement d'entretien éprouvent des manifestations dyskinésiques passagères après un arrêt soudain. Les mouvements dyskinésiques sont très semblables à ceux du syndrome de manifestations dyskinésiques tardives décrit à cette rubrique, mis à part la durée. On ignore encore si l'interruption progressive de la prise d'antipsychotiques diminuera la fréquence des signes neurologiques consécutifs à l'arrêt, mais il semble raisonnable de procéder de façon progressive.

Ophtalmologique

Bien qu'aucune toxicité oculaire n'ait été signalée en clinique, il faut surveiller attentivement l'apparition d'une rétinopathie pigmentaire et d'une pigmentation lenticulaire car ces réactions ont été observées chez des patients recevant certains autres antipsychotiques pendant de longues périodes.

À cause de la possibilité d'une action anticholinergique, utiliser ce médicament avec prudence chez les patients atteints de glaucome ou susceptibles de faire une rétention urinaire, surtout s'il est pris en concomitance avec une médication antiparkinsonienne.

Psychiatrique

Étant donné que LOXAPAC IM n'a pas été évalué dans le traitement de complications du comportement chez des patients souffrant d'arriération mentale, il n'est pas recommandé de l'administrer à ces patients.

Rénal

En raison de la possibilité d'une action anticholinergique, il faut employer ce médicament avec prudence chez les patients qui présentent une tendance à la rétention urinaire, surtout lorsqu'il est administré en concomitance avec un médicament antiparkinsonien de type anticholinergique. Le médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir CONTRE-INDICATIONS).

Peau

Il existe aussi une possibilité de photosensibilité et /ou de phototoxicité; des éruptions cutanées d'origine incertaine ont été observées chez de rares patients durant les mois chauds de l'été.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité de l'emploi de LOXAPAC IM durant la grossesse n'a pas été

établie. Il ne doit donc pas être utilisé durant la grossesse ou chez les femmes aptes à procréer, à moins que les bienfaits escomptés du traitement l'emportent sur les risques possibles pour la mère et l'enfant.

Effets non tératogènes :

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (y compris LOXAPAC IM) pendant le troisième trimestre de la grossesse courent des risques de présenter des effets extrapyramidaux et (ou) des symptômes de sevrage après la naissance. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire et de trouble de l'alimentation ont été signalés chez ces nouveau-nés. La gravité de ces complications variait. Dans certains cas, les symptômes étaient spontanément résolutifs alors que les nouveau-nés ont nécessité des soins intensifs et une hospitalisation prolongée dans d'autres cas.

Femmes qui allaitent : L'utilisation sécuritaire de LOXAPAC IM pendant l'allaitement n'a pas été étudiée chez les femmes qui allaitent. Même si aucune donnée humaine n'est disponible, les études chez l'animal indiquent que la loxapine traverse le placenta et est distribuée dans le lait. LOXAPAC IM ne doit donc pas être utilisé chez les femmes qui allaitent à moins que les avantages attendus pour la mère ne l'emportent largement sur les risques éventuels pour le bébé.

Pédiatrie (< 18 ans) : Le produit n'a pas été étudié chez des enfants, donc l'emploi de ce médicament chez des enfants de moins de dix-huit ans n'est pas recommandé.

Gériatrie (> 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité de LOXAPAC IM chez les patients âgés de 65 ans ou plus n'ont pas été étudiées. La prudence est de mise lors de l'utilisation de LOXAPAC IM chez le patient âgé, étant donné la plus grande fréquence de dysfonctionnements hépatiques, rénaux, du système nerveux central et cardiovasculaire ainsi que l'utilisation plus fréquente de médicaments concomitants dans cette population (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Utilisation chez les patients âgés atteints de démence

LOXAPAC IM n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence. Dans une méta-analyse de 13 essais cliniques contrôlés visant à évaluer divers antipsychotiques atypiques, on a démontré que les patients âgés atteints de démence et traités par des antipsychotiques atypiques étaient exposés à un risque de mortalité plus élevé que ceux recevant un placebo.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Effets sur le SNC

LOXAPAC IM (injection de chlorhydrate de loxapine) entraîne une sédation moins souvent que certaines phénothiazines aliphatiques, et un peu plus souvent que les phénothiazines pipérazinées. Au début du traitement, ou lors de l'augmentation de la posologie, on peut prévoir une somnolence, habituellement légère, qui disparaît généralement avec la poursuite de la médication. Étourdissements, perte de conscience, céphalées, démarche traînante et titubante, spasmes musculaires, faiblesse, insomnie, agitation, tension, convulsions, akinésie, dysarthrie,

engourdissements, paresthésie et états confusionnels ont été signalés. On a aussi rapporté des cas de syndrome malin des neuroleptiques (voir MISES EN GARDE ET PRECAUTION, Neurologique).

Réactions extrapyramidales

On a souvent signalé des réactions neuromusculaires (extrapyramidales) durant l'administration de LOXAPAC IM, surtout durant les premiers jours de traitement. Chez la plupart des patients, ces réactions se traduisent par des symptômes parkinsoniens comme tremblements, rigidité, salivation excessive et faciès figé. Une acathisie (agitation motrice) a aussi été signalée de façon relativement fréquente. Ces symptômes ne sont habituellement pas graves et peuvent être maîtrisés par une réduction de la posologie de LOXAPAC IM ou par l'administration de médicaments antiparkinsoniens à la posologie habituelle.

Des réactions dystoniques et dyskinétiques sont apparues moins fréquemment mais elles peuvent être plus graves et peuvent apparaître pendant les premiers jours du traitement. Spasmes musculaires du cou et du faciès, protrusion linguale et mouvement oculogyre sont les signes dystoniques les plus souvent observés, tandis que les réactions dyskinétiques ont été décrites sous forme de mouvements choréo-athétosiques. À cause de ces réactions, il faut parfois réduire, ou cesser temporairement, l'administration des doses de LOXAPAC IM en plus de faire prendre des médicaments appropriés d'action contraire.

Dyskinésie tardive

Comme avec tout autre neuroleptique, une dyskinésie tardive peut apparaître chez certains patients en traitement prolongé, ou peut apparaître après arrêt de la médication. Les patients âgés qui reçoivent des doses élevées sont les plus exposés, surtout s'ils sont du sexe féminin. Les symptômes persistent et semblent irréversibles chez certains patients. Le syndrome se caractérise par un mouvement involontaire et rythmique de la langue, du faciès, de la bouche ou de la mandibule (par exemple, protrusion linguale, boursouffure des joues, froncement de la bouche, mouvement de mastication), qui s'accompagnent quelquefois de mouvements involontaires des membres.

Aucun traitement de la dyskinésie tardive n'est connu, les symptômes de ce syndrome demeurant habituellement rebelles aux agents antiparkinsoniens. À l'apparition de ces symptômes, il est suggéré de discontinuer l'administration de tout neuroleptique. Une augmentation de la posologie du médicament, une reprise du traitement ou le fait d'utiliser un autre neuroleptique peuvent masquer ce syndrome. Le médecin peut réduire le risque d'apparition de ce syndrome en gardant l'usage non indispensable de neuroleptiques au minimum, en réduisant la dose et/ou interrompant le traitement, si possible, dès que les premiers symptômes sont détectés, particulièrement chez les patients âgés de plus de 50 ans. De légers mouvements vermiculaires de la langue peuvent être un signe précoce de ce syndrome et l'arrêt immédiat de la médication à ce moment peut le prévenir.

Réactions autonomes

Des cas de xérostomie, de congestion nasale, de constipation, de vision trouble, de rétention urinaire et d'iléus paralytique se sont produits.

Effets cardio-vasculaires

Tachycardie, hypotension, hypertension, étourdissements et syncope ont été signalés. Quelques cas d'altération de l'ECG semblables à ceux observés lors de l'utilisation de phénothiazines ont été rapportés. On ne sait pas s'ils étaient reliés à l'administration de LOXAPAC IM.

Effets hématologiques

De rares cas d'agranulocytose, de thrombocytopénie et de leucopénie. De plus, des cas de neutropénie, de granulocytopénie et d'agranulocytose ont été rapportés pendant l'utilisation d'antipsychotiques. Par conséquent, il est recommandé que la formule sanguine complète (FSC) des patients soit évaluée avant la mise en route du traitement par LOXAPAC IM et par la suite périodiquement, tout au long du traitement.

Effets gastro-intestinaux

On a rapporté des cas de nausées et de vomissements chez certains patients. On a rapporté des lésions hépatocellulaires (augmentation des taux d'ALT/AST) associées à l'administration de la loxapine et, rarement, des cas de jaunisse et/ou d'hépatite dont la relation avec l'administration de LOXAPAC IM n'a pas été établie.

Les patients doivent être prévenus du risque de constipation grave pendant le traitement par LOXAPAC IM et ceux-ci doivent informer leur médecin s'ils sont constipés ou si la constipation s'aggrave; des laxatifs pourraient être nécessaires.

Effets dermatologiques

Dermatite, œdème (boursoufflure du faciès), prurit et séborrhée ont été signalés durant l'administration de LOXAPAC IM. La possibilité d'une photosensibilité et/ou d'une phototoxicité n'a pas été écartée; des éruptions cutanées de cause incertaine ont été observées chez de rares patients durant les mois chauds de l'été.

Effets endocriniens

Quelques rares cas de galactorrhée, d'aménorrhée, de gynécomastie et d'irrégularité menstruelle de cause incertaine ont été signalés.

Autres effets indésirables

Gain ou perte pondérales, dyspnée, ptosis, hyperpyrexie, faciès empourpré et polydipsie ont été signalés chez certains patients.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les événements indésirables graves et inattendus suivants non mentionnés dans la section « Aperçu des effets indésirables au médicament » ont été signalés. Puisque ces événements sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est généralement pas possible d'estimer leur fréquence de manière fiable ni d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

Troubles hématologiques et du système lymphatique : coagulation intravasculaire disséminée, éosinophilie.

Troubles cardiaques : choc cardiogénique.

Troubles congénitaux, familiaux et génétiques : luette bifide.

Troubles oculaires : mydriase.

Troubles gastro-intestinaux : syndrome compartimental abdominal, distension abdominale, douleur abdominale, pseudo-obstruction colique, dysphagie, gastrite, hypomotilité gastro-intestinale, régurgitation.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : inefficacité du médicament, interactions médicamenteuses, hyperthermie, malaise, douleur, fièvre.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : blessure par balle, luxation des articulations, surdosage, toxicité de divers agents.

Analyses de laboratoire : hausse du taux de créatine kinase dans le sang, hausse de la créatininémie, glycémie anormale, hausse de la glycémie, baisse de la tension artérielle, absence du pouls, baisse de la fréquence respiratoire, hausse de la fréquence respiratoire, hausse du taux des transaminases.

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs : périostite, rhabdomyolyse.

Troubles du système nerveux : convulsion, troubles de l'attention, perte de conscience, absence de réponse aux stimulus.

Troubles psychiatriques : agressivité, colère, changements de l'état mental, pensées obsessionnelles, changement de personnalité, schizophrénie de type paranoïde, troubles de la pensée.

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale aiguë

Troubles du système reproducteur et mammaire : aménorrhée.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : aspiration, hypopnée, embolie pulmonaire, arrêt respiratoire.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : hyperhidrose.

Actes médicaux et chirurgicaux : résection intestinale, chirurgie.

Troubles vasculaires : nécrose des extrémités, hypotension, choc.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Dépresseurs du SNC

L'effet de la loxapine peut s'ajouter ou potentialiser celui des autres dépresseurs du SNC (y compris les barbituriques et l'alcool) et des agents anticholinergiques. Il faut faire preuve de prudence pour éviter un surdosage si LOXAPAC IM est utilisé en association avec d'autres dépresseurs, y compris l'alcool.

Épinéphrine

La loxapine inhibe l'effet vasopresseur de l'épinéphrine. Si des patients recevant LOXAPAC IM nécessitent un agent vasopresseur, il faut utiliser de la norépinéphrine, du lévartérol ou de la phényléphrine; l'épinéphrine ne doit pas être utilisée.

Les interactions médicamenteuses indiquées ci-dessous (Tableau 1) sont fondées soit sur des études de cas ou des études (E), soit sur des interactions potentielles (T) en raison de l'ampleur et de la gravité prévues de l'interaction (c.-à-d., celles identifiées comme étant contre-indiquées).

Tableau 1 – Interactions médicamenteuses établies ou possibles

Nom propre	Référence	Effet	Commentaire clinique
Carbamazépine	E	Un risque accru de toxicité de la carbamazépine (ataxie, nystagmus, diplopie, céphalées, vomissements, apnée, crises convulsives, coma).	<p>L'utilisation concomitante de carbamazépine et de loxapine a provoqué une neurotoxicité dans une étude de cas.</p> <p>Surveillez l'apparition de signes de toxicité de la carbamazépine et ajustez les doses en conséquence chez les patients recevant un traitement concomitant par de la carbamazépine et de la loxapine.</p>
Déhydroépiandrostérone (DHEA)	T	Diminution de l'efficacité de loxapine	<p>Dans les études de cas, des patients ont présenté une résistance aux antipsychotiques lorsque les taux de DHEA étaient élevés.</p> <p>Les patients traités par de la loxapine doivent éviter les suppléments de DHEA.</p>
Hydromorphe	T	Une augmentation de la dépression du SNC ou respiratoire.	<p>L'utilisation concomitante d'hydromorphe et d'autres dépresseurs du SNC, comme les antipsychotiques, peut entraîner des effets additifs dépresseurs du SNC, y compris une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde et un coma.</p> <p>Envisagez une réduction de dose de l'un ou des deux médicaments lors de l'administration concomitante d'hydromorphe et d'un antipsychotique.</p>
Lithium	T	Faiblesse, dyskinésies, augmentation des symptômes extrapyramidaux, encéphalopathie et lésions cérébrales	<p>L'administration concomitante de lithium et d'un certain nombre de médicaments antipsychotiques a causé une grande variété de symptômes d'encéphalopathie, de lésions cérébrales, de symptômes extrapyramidaux et de dyskinésies dans des études de cas isolées. Dans la plupart des cas, ces effets se sont produits avec des taux de lithium thérapeutiques. Cependant, de nombreux essais et de nombreuses séries ont signalé l'utilisation de telles associations sans conséquence indésirable grave.</p> <p>Surveillez étroitement les patients pour déceler tout signe de toxicité ou de symptômes extrapyramidaux. Les taux de lithium sériques doivent être contrôlés périodiquement. Certains cliniciens préconisent le maintien des taux dans la marge thérapeutique basse.</p>

Nom propre	Référence	Effet	Commentaire clinique
Métoclopramide	T	Risque accru de réactions extrapyramidales ou de syndrome neuroleptique malin.	<p>L'utilisation concomitante de métoclopramide et d'agents antipsychotiques pourrait augmenter le risque de symptômes extrapyramidaux, comme la dyskinésie tardive ou le syndrome neuroleptique malin, et est contre-indiquée.</p> <p>Si un traitement concomitant est nécessaire, surveillez les patients pour déceler tout signe ou symptôme de réactions extrapyramidales ou de syndrome neuroleptique malin (fièvre, transpiration, confusion, raideur musculaire). Cessez l'administration de métoclopramide si le patient développe des signes et symptômes de réactions extrapyramidales.</p>
Milnacipran	T	Augmentation du risque de syndrome sérotoninergique (hypertension artérielle, hyperthermie, myoclonie, altération de l'état mental).	<p>L'utilisation concomitante de milnacipran et d'un antipsychotique peut causer une hypertension, une vasoconstriction des artères coronaires ou un syndrome sérotoninergique, ce qui peut mettre la vie en danger.</p> <p>La prudence est de mise lorsque l'utilisation concomitante de milnacipran et d'un antipsychotique est nécessaire. Si des symptômes d'un syndrome sérotoninergique se développent (p. ex., agitation, hallucinations, perte de coordination, accélération du rythme cardiaque, changements rapides de la tension artérielle, augmentation de la température corporelle, réflexes exagérés, nausées, vomissements et diarrhée), le traitement doit être arrêté immédiatement et un traitement de soutien approprié doit être instauré.</p>
Tramadol	T	Risque accru de crises convulsives	<p>Des crises convulsives ont été signalées chez des patients utilisant du tramadol.</p> <p>La prudence est de mise si du tramadol doit être administré à des patients recevant un traitement neuroleptique. Si possible, évitez cette association, en particulier chez les patients souffrant de maladies sous-jacentes qui pourraient les prédisposer à des crises convulsives.</p>

Nom propre	Référence	Effet	Commentaire clinique
Zotépine	T	Risque accru de crises convulsives.	La zotépine peut augmenter le risque de crises convulsives lorsqu'elle est utilisée simultanément avec des neuroleptiques. La prudence est de mise chez les patients qui : (1) prennent de fortes doses de zotépine; (2) ont des antécédents de troubles épileptiques; (3) sont jeunes; ou (4) ont des antécédents de traumatisme crânien.

Légende : E = étude de cas/étude; T = théorique

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été étudiées et aucune d'elles n'a été signalée chez l'humain.

Interactions médicament-herbe médicinale

Belladone : L'activité anticholinergique des alcaloïdes actifs présents dans la belladone peut prédisposer le patient à une activité anticholinergique excessive si de la belladone est prise avec de la loxapine. Une activité anticholinergique excessive peut se manifester par une sécheresse de la bouche, une constipation, une rétention urinaire, une tachycardie, une diminution de la transpiration, une mydriase, une vision trouble, une température élevée, une faiblesse musculaire et une sédation. Si de tels effets sont notés, la prise de belladone doit être arrêtée immédiatement.

Étant donné que la belladone est généralement offerte en tant que préparation homéopathique, la gravité clinique de l'interaction avec la loxapine est inconnue. La prudence est de mise.

Noix de bétel : Des études de cas ont décrit une augmentation des effets secondaires extrapyramidaux lorsque de la noix de bétel était mâchée par des patients prenant de la fluphénazine et du flupenthixol pour la schizophrénie. Les effets extrapyramidaux ne se sont pas améliorés avec un traitement anticholinergique par de la procyclidine et ont disparu avec l'arrêt de la prise de noix de bétel. Des rapports de cas suggèrent que l'apparition de l'activité liée à la noix de bétel a lieu dans les deux semaines et sa disparition dans les quatre à sept jours suivant l'arrêt de la prise de noix de bétel.

On ignore dans quelle mesure l'effet cholinergique de la noix de bétel peut augmenter l'incidence des effets secondaires extrapyramidaux de la loxapine, surtout si les patients sont traités avec des agents anticholinergiques pour contrôler ces effets secondaires.

On peut s'attendre à une détérioration des symptômes chez les patients atteints de la maladie de Parkinson ou d'autres troubles moteurs extrapyramidaux.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Les interactions avec les analyses de laboratoire n'ont pas été étudiées.

Effets au médicament sur le style de vie

Comme tout autre antipsychotique, la loxapine peut altérer les capacités mentales et/ou physiques, surtout durant les premiers jours du traitement. Les patients ambulatoires doivent

donc être avertis de faire preuve de prudence dans le cas de toute activité exigeant une vigilance spéciale (par exemple la conduite de véhicules ou l'opération de machines) et lors de la consommation simultanée d'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

LOXAPAC IM (injection de chlorhydrate de loxapine) s'emploie chez les patients dont les symptômes rendent la prise orale temporairement impossible. Aucune réaction tissulaire appréciable n'a été signalée pendant les études cliniques.

Considérations posologiques

Gériatrie : Compte tenu de l'incidence plus élevée de maladies concomitantes (rénales, hépatiques et cardiovasculaires) et de la prise de médicaments concomitants chez les personnes âgées, LOXAPAC IM doit être utilisé avec prudence dans cette population.

Administration

LOXAPAC IM est pour usage intramusculaire seulement. Pas pour usage intraveineuse.

On administre LOXAPAC IM par injection intramusculaire (non intraveineuse) en doses de 12,5 mg (1/4 mL) à 50 mg (1 mL) et à intervalles de quatre à six heures ou plus, dose et intervalle étant fonction de la réponse du patient. Beaucoup de patients ont répondu de façon satisfaisante à une posologie biquotidienne. Il importe au début du traitement à la loxapine d'ajuster la posologie selon les besoins individuels.

Administer la loxapine sous forme de comprimés ou de concentré oral dès que le degré de maîtrise des symptômes est atteint et que le patient est en mesure de prendre le médicament par voie orale.

SURDOSAGE

Signes et symptômes

Les symptômes du surdosage peuvent varier entre une faible dépression du SNC et du système cardio-vasculaire et une hypotension prononcée, une dépression respiratoire et une perte de conscience. Il convient de garder à l'esprit qu'il existe des risques de symptômes extrapyramidaux ou de crises convulsives.

On a également rapporté des cas d'insuffisance rénale à la suite d'un surdosage de loxapine.

Gestion de surdosage

Aucun antidote spécifique n'est connu. Il faudrait donc essentiellement traiter les symptômes d'intoxication et utiliser des traitements de soutien. Tout comme une dialyse prolongée, le lavage gastrique précoce peut être bénéfique. Parmi les mesures de soutien additionnelles, notons l'administration d'oxygène et de liquides par voie intraveineuse. À cause de l'action antiémétique

de Loxapac, les émétiques à action centrale peuvent n'entraîner que peu d'effets. De plus, il faut éviter de provoquer des vomissements car la vomissure risque d'être aspirée. Éviter d'employer des analeptiques, qui peuvent provoquer des convulsions.

On peut prévoir qu'une hypotension grave réponde à l'administration du lévartérol ou de la phényléphrine. **Ne pas employer l'épinéphrine car son utilisation chez un patient atteint d'un blocage adrénergique partiel peut abaisser davantage la pression sanguine.** Traiter les réactions extrapyramidales graves à l'aide d'antiparkinsoniens anticholinergiques ou de chlorhydrates de diphénhydramine. Administrer un anticonvulsivant si nécessaire.

On a également rapporté des cas d'insuffisance rénale à la suite d'un surdosage de loxapine.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Loxapine, une dibenzoxazépine tricyclique, classe d'antipsychotiques cliniquement distincte des phénothiazines, thioxanthènes et butyrophénones, produit, chez diverses espèces animales, une réponse pharmacologique caractéristique de la réponse observée lors de l'utilisation de la plupart des antipsychotiques.

LOXAPAC IM est un antipsychotique doué d'un bon nombre des actions communes à cette grande classe de médicaments. La valeur de LOXAPAC IM dans la maîtrise de la schizophrénie aiguë ou chronique a été démontrée. Comme pour d'autres antipsychotiques, son mode d'action n'a pas été nettement établi, mais on présume qu'il modifie la transmission synaptique au niveau sous-cortical du cerveau, entraînant ainsi une forte inhibition de l'activité motrice spontanée.

La loxapine semble agir en abaissant les seuils de déclenchement des neurones du système nerveux central qui agissent dans les voies polysynaptiques, en particulier ceux de la formation réticulée.

Pharmacodynamique

L'administration d'une seule dose de 25 mg de loxapine sous forme de concentré oral, de comprimés oraux ou d'injection intramusculaire chez l'homme entraîne une absorption rapide et quasi complète. On peut s'attendre à ce que les taux sériques atteignent un maximum plus élevé, et ce, un peu plus tôt après l'administration du concentré oral qu'après l'administration du comprimé. Après l'injection intramusculaire de 25 mg, les concentrations sériques moyennes de loxapine non métabolisée obtenues après une à quatre heures étaient à peu près deux fois plus élevées que celles obtenues après une administration orale équivalente pendant le même laps de temps. Des signes de sédation sont apparus pendant les 30 minutes suivant l'administration des préparations orale et intramusculaire chez des volontaires normaux. Cette sédation est essentiellement de même durée avec les comprimés qu'avec le concentré oral et peut durer 12 heures. La durée et l'intensité de la sédation chez les volontaires normaux étaient moindres avec la formule intramusculaire qu'avec la formule orale. (En moyenne: une heure avec la

solution intramusculaire et près de trois heures lors de l'administration orale.) Avec des doses multiples par voie orale ou intramusculaire, le début et la durée des effets sédatifs des deux formules étaient en général comparables. Après la première dose, la sédation avait lieu dans la première heure et demie et durait huit heures. Par la suite, la durée n'était que de une heure à deux heures et demie.

Le médicament ne semble pas avoir d'activité antidépressive ou anticonvulsivante et pourrait abaisser le seuil épiléptogène. En outre, chez les patients ayant des antécédents de troubles épileptiques, des crises convulsives toniques cloniques généralisées (grand mal) ont été associées à des doses thérapeutiques habituelles de loxapine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique).

Pharmacocinétique

Absorption : Chez l'humain, l'administration d'une dose unique de 25 mg de loxapine sous forme de comprimés, d'un concentré oral et d'une injection intramusculaire entraîne une absorption rapide et presque complète. Il faut prévoir que les taux sériques atteindront un maximum quelque peu plus élevé et un peu plus rapidement après l'administration du concentré oral qu'après l'administration du comprimé. Lorsqu'on a comparé l'administration d'une injection intramusculaire à l'administration orale, les concentrations sériques moyennes de loxapine non métabolisée obtenues d'une à quatre heures après une injection intramusculaire de 25 mg étaient environ deux fois plus élevées que celles obtenues suite à une administration orale équivalente.

Distribution : Des études animales avec le médicament radioactif indiquent que la loxapine et/ou ses métabolites sont largement distribués dans les tissus du corps avec des concentrations plus élevées dans le cerveau, les poumons, le cœur, le foie et le pancréas. Le médicament apparaît dans le liquide céphalo-rachidien. Même si aucune donnée humaine n'est disponible, les études chez l'animal indiquent que la loxapine traverse le placenta et est distribuée dans le lait.

Métabolisme : Le métabolisme de loxapine est presque complet, presque aucune trace du produit d'origine n'étant éliminée dans l'urine et les selles. La demi-vie de loxapine est d'à peu près trois heures. Selon des études sur médicament radioactif, la courbe d'évolution de la concentration sérique en fonction du temps pour tous les produits reliés au médicament (loxapine et métabolites) est diphasique, et révèle des demi-vies plus longues, c'est à dire cinq heures pour la phase alpha et dix-neuf heures pour la phase bêta.

Excrétion : Cinq métabolites ont été identifiés dans l'urine: loxapine N-oxyde, 8-hydroxyloxapine, 7-hydroxyloxapine, 8-hydroxyamoxapine et 7-hydroxyamoxapine. Les métabolites phénoliques s'excrètent pour la plupart sous forme conjuguée dans l'urine, et sous forme non conjuguée dans les selles. Chez l'homme, la plus grande proportion de la dose (56 – 70 %) s'excrète dans l'urine.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15°C et 30°C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque mL contient : chlorhydrate de loxapine équivalent à 50 mg de loxapine, polysorbate 80 5 % p/v, polypropylèneglycol 70 % v/v, de l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium pour maintenir le pH à environ 6,0 et de l'eau pour injection.

LOXAPAC IM (injection de chlorhydrate de loxapine) est disponible en ampoules stériles de 1 mL, boîtes de 10.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

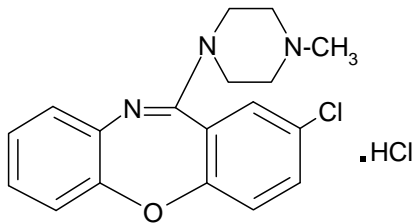
Substance pharmaceutique

Nom propre : injection de chlorhydrate de loxapine

Nom chimique : 2-chloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)dibenz[b,f] [1,4] oxazépine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{18}H_{18}ClN_3O$, 327,81 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche à légèrement jaunâtre.
Point de fusion: 108 – 112 °C.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Animal

Bon nombre des actions de la loxapine chez différentes espèces animales sont caractéristiques de celles observées avec la majorité des médicaments antipsychotiques. L'administration de loxapine se traduit par une forte inhibition de l'activité motrice spontanée. La loxapine a montré une action cataleptique marquée et est intensément hostile aux activités stéréotypées d'à la fois la d-amphétamine et l'apomorphine. La loxapine protège les souris contre les actions létales de la d-amphétamine à des doses faibles et a complètement inhibé l'action émétique de l'apomorphine chez le chien à une dose de 0,125 à 2,0 mg/kg lorsqu'elle a été administrée par voie intrapéritonéale. Le médicament s'est en outre avéré avoir un effet inhibiteur sur l'évitement conditionné. Chez le lapin et le chat non anesthésié équipé d'électrodes implantées chroniquement, la loxapine s'est révélée produire des ondes lentes de grande amplitude dans le cortex cérébral avec l'apparition de pointes qui ont été synchronisées dans toutes les dérivations. Le médicament n'a pas de propriété anti-convulsivante; au contraire, l'EEG a révélé qu'une dose de 5 mg/kg a déclenché des modèles de crises électrogènes et une dépression post-ictale électrique. Il y avait une tendance à la dissociation entre l'EEG cortical et l'EEG hippocampique – un phénomène qui n'est généralement pas constaté avec les médicaments antipsychotiques.

Dans ces mêmes préparations animales, la loxapine agit comme un stimulateur de l'amygdale et de l'hippocampe et n'inhibe pas la décharge de crises convulsives dans ces zones. On suppose que ceci se produit à travers l'inhibition des mécanismes inhibiteurs normaux présents dans ces régions du cerveau.

Le médicament a présenté un effet inhibiteur sur la réponse d'excitation de l'hypothalamus postérieur lorsque ce locus a été stimulé et a présenté un effet similaire, quoique plus léger, sur la formation réticulée mésencéphalique ascendante.

Dans une préparation spéciale pour le chat, la loxapine a facilité les potentiels réflexes polysynaptiques de la moelle et a eu un effet similaire sur la zone de réception sensorielle sous-corticale.

L'administration de loxapine à des doses qui ont réduit de façon significative l'activité motrice chez la souris a entraîné une diminution de la concentration totale de dopamine dans le cerveau, mais n'a abouti à aucune modification des taux de noradrénaline et n'a montré aucun effet sur les taux de 5-HT.

Les effets cardiovasculaires de la loxapine comme l'hypotension et les modifications de l'ECG ainsi que les effets respiratoires sont d'intensité légère à modérée et sont transitoires dans la fourchette des doses thérapeutiques. Chez le chat ou le lapin complètement anesthésié, aucun effet typique de l'atropine ou adrénolytique appréciable n'a été noté. La loxapine, lorsqu'elle est administrée seule, s'est avérée être légèrement diurétique.

La loxapine s'est avérée diminuer l'effet vasopresseur de l'épinéphrine et de la phényléthylamine, mais pas celle de la noradrénaline ou de l'angiotensine ni la réponse dépressive de l'isoprotérénol.

La chlorpromazine et le diazépam se sont avérés avoir une activité synergique avec la loxapine en tant que dépresseurs de l'activité locomotrice, le diazépam semblant avoir un effet plus important. L'amélioration de la durée de l'hypnose avec le pentobarbital, l'éthanol et le méprobamate est également à noter. Il n'y a aucun effet apparent de la loxapine sur les actions anticonvulsivantes de la phénytoïne et aucune interaction apparente avec l'imipramine.

Pharmacocinétique

L'absorption est pratiquement complète après une administration par voie orale de succinate de loxapine. Il y a un pic de la concentration moyenne de la radioactivité totale dans le sérum deux heures après l'administration de loxapine marquée. Chez l'animal, le médicament marqué au tritium s'est avéré être rapidement retiré du plasma, la diffusion étant concentrée dans les poumons, le cerveau, le pancréas, la rate, le cœur, les reins et le foie. La concentration dans le foie était en grande partie composée du médicament métabolisé.

L'apparition des effets pharmacologiques est habituellement apparente en 15 à 30 minutes après l'administration orale, intramusculaire, intraveineuse ou sous-cutanée chez le rat, après administration orale, intramusculaire et intrapéritonéale chez le chien et le singe et après administration intrapéritonéale chez le chat. L'effet maximal a généralement été atteint en une à trois heures et la durée de l'activité a varié de quatre à six heures. La durée d'action est plus prolongée avec des doses plus élevées.

La loxapine est largement métabolisée chez l'animal et l'humain et elle est excrétée à la fois dans l'urine et les fèces. Il semble y avoir trois réactions impliquées dans le métabolisme de la loxapine à part la conjugaison phénolique : une hydroxylation aromatique, une N-oxydation et une N-déméthylation. Aucune trace du médicament non métabolisé n'a été retrouvée dans l'urine et les fèces, mais les métabolites sont excrétés dans l'urine, principalement sous la forme de conjugués, et dans les fèces, principalement sous forme non conjuguée.

Chez le rat, de 86 % à 96 % des doses de loxapine radiomarquée administrées par voie orale ont été récupérées dans l'urine et les fèces. Chez le chien, de 92 % à 104 % des doses ont été récupérées de cette façon. Environ la moitié du médicament est récupérée dans les 24 premières heures.

TOXICOLOGIE

Les DL₅₀ aiguës pour la loxapine lorsqu'elle est administrée par voie orale chez la souris et le rat sont de respectivement 65 et 40 mg/kg. La DL₅₀ pour la loxapine parentérale après une administration par voie intraveineuse chez la souris est de 17,4 mg/kg. Chez le chien, des doses orales uniques de 5 à 10 mg/kg ont entraîné une baisse de l'activité locomotrice, une catatonie et une sédation. Des signes extrapyramidaux sont apparus avec une gravité croissante à des doses

de 20 à 50 mg/kg. Des doses de 60 mg/kg ont entraîné des signes prémonitoires de convulsions : des doses plus élevées (90 à 120 mg/kg) ont causé des convulsions et la mort.

Dans les études de toxicité chronique sur l'administration de loxapine à des rats dans leur alimentation pendant une période de 19 mois (de 0,23 à 5,57 mg/kg/jour), les principaux signes de toxicité observés étaient une réduction de la consommation de nourriture et d'eau ainsi qu'une diminution du gain de poids corporel. Il n'y avait pas de résultats cliniques ou post-mortem importants liés au médicament. Les résultats cliniques les plus marquants chez les chiens ayant reçu une dose quotidienne de 1 à 30 mg/kg de loxapine pendant un an étaient une sédation, un myosis et une ptose. Il n'y avait pas de résultats liés au médicament chez ces deux espèces.

L'effet d'une dose de loxapine allant jusqu'à 1,7 mg/kg/jour sur la fertilité et la reproduction générale des rats s'est composé d'une réduction de la consommation de nourriture et d'un gain de poids des mâles et des femelles nourris avec le médicament pendant la période de préaccouplement, d'une réduction du pourcentage de couples copulant et, à la dose élevée, d'une absence de coït. L'examen des frottis vaginaux pendant l'accouplement a révélé que les femelles qui n'ont pas réussi à s'accoupler étaient en diœstrus continu. Une reprise de l'accouplement des mâles traités avec des femelles non traitées n'a pas réussi à démontrer un effet contraceptif chez les mâles.

L'administration orale de loxapine (1 à 12 mg/kg/jour) à des souris et à des rates gravides pendant la période d'organogenèse a entraîné une augmentation des résorptions fœtales. Aucun potentiel tératogène n'a été démontré.

L'administration de loxapine jusqu'à une dose de 1,86 mg/kg/jour à des rats à partir du jour 16 de la grossesse jusqu'au sevrage a entraîné des difficultés de parturition chez certaines rates, une mortalité néonatale accrue et un retard de croissance généralisé des petits, caractérisé par un poids corporel réduit, un développement retardé des reins et une ossification du squelette différée. L'administration de chlorpromazine produit des résultats similaires. Les données concernant le développement rénal et squelettique ainsi que le poids des survivants dans la descendance des rates qui ont reçu de la loxapine étaient comparables à celles des témoins vers le milieu de la période de lactation.

L'administration orale de loxapine chez le lapin à des doses allant jusqu'à 0,8 mg/kg/jour à partir de 10 jours avant le premier accouplement et pendant trois cycles de reproduction n'a produit aucun changement au niveau de la fertilité, de la reproduction ou de la lactation et n'a pas eu d'incidence sur le développement embryonnaire ou fœtal.

Dans une étude de tératologie avec des lapins blancs de Nouvelle-Zélande, aucun effet embryotoxique ou fœtotoxique pouvant être attribué au traitement n'a été observé chez les fœtus de mères traitées par injection intramusculaire à des doses de 2,5, 5,0 et 10,0 mg/kg/jour (1,25, 2,5 ou 5,0 mg/kg deux fois par jour) de loxapine base lors des jours de gestation 6 à 18. Chez les animaux traités par voie orale avec une dose de 10 mg/kg/jour (5 mg/kg, calculé sous la forme de loxapine base, deux fois par jour) de succinate de loxapine, deux fœtus avec des malformations multiples provenant de portées distinctes ont présenté une exencéphalie et trois fœtus d'une troisième portée ont présenté une hydrocéphalie interne.

Dans une étude de tératogénicité chez le chien Beagle, des doses intramusculaires de 5 ou 10 mg/kg/jour (2,5 ou 5,0 mg/kg deux fois par jour) de loxapine ou des doses orales de 10 mg/kg/jour (5 mg/kg deux fois par jour) de succinate de loxapine ont été administrées lors des jours de gestation 14 à 38. La survie postnatale de la progéniture des chiennes mettant bas a été considérablement réduite dans tous les groupes traités par le médicament pour la première semaine suivant la parturition. Aucun effet tératogène dû au traitement n'a été démontré.

Dans les études de tératologie précédentes avec le succinate de loxapine, des doses orales allant jusqu'à 10 mg/kg/jour ont été administrées à des lapines brunes lors des jours de gestation 6 à 18 et à des chiennes Beagle lors des jours de gestation 18 à 39. Dans ces études, aucun effet tératogène ou autrement embryotoxique ou fœtotoxique pouvant être attribué au traitement par du succinate de loxapine n'a été observé chez la descendance des animaux traités.

RÉFÉRENCES

1. Addonizio G, Roth SD, Stokes PE, *et al*: Increased extrapyramidal symptoms with addition of lithium to neuroleptics. *J Nerv Ment Dis.* 1988;176:682-685.
2. Amdisen A: Lithium and drug interactions. *Drugs.* 1982;24:133-139.
3. Angst J, Cornu F, Heimann H, Poldinger W and Steiner H. 2-Chloro-11-(4-methylpiperazino)-dibenzo b,f 1,4-oxazepine, (SUM 3170), A new neuroleptic results of an interclinical test. *Arzneim Forsch.* 1970;20:967-70.
4. Asper H, Baggiolini M, Burki HR, Lauener H, Ruch W and Stille G. Tolerance phenomena with neuroleptics. Catalepsy, apomorphine stereotypies and striatal dopamine metabolism in the rat after single and repeated administration of loxapine and haloperidol. *European J Pharmacol.* 1973; 22:287-94.
5. Ayd FJ. An Appraisal of Loxapine Succinate. *International drug therapy newsletter (Ayd Medical Communications, Baltimore, MD).* 1976;11:25-8.
6. Bishop MP and Gallant DM. Loxapine: a controlled evaluation in chronic schizophrenic patients. *Curr Therap Res.* 1970;12:594-97.
7. Boissier J-R and Simon P. Etude pharmacologique prévisionnelle de deux neuroleptiques appartenant à une série chimique nouvelle. *Thérapie.* 1966;XXI:1491-96.
8. Clark ML, Huber WK, Sullivan J, Wood F and Costiloe JP. Evaluation of loxapine succinate in chronic schizophrenia. *Diseases of the nervous system.* 1972;33:783-91.
9. Clark ML, Paredes A, Costiloe JP, Wood F and Barrett A. Loxapine in Newly Admitted Chronic Schizophrenic Patients. *J Clin Pharmacol* 1975;15:286-94.
10. Collins DM, Gidal BE and Pitterle ME: Potential interaction between carbamazepine and loxapine: Case report and retrospective review. *Ann Pharmacother.* 1993;27:1180-1183.
11. Deahl M. Betel nut-induced extrapyramidal syndrome: an unusual drug interaction. *Movement Disord.* 1989;4(4):330-333.
12. Fruensgaard K and Jensen K. Treatment of acute psychotic patients with loxapine parenterally. *Curr Therap Res.* 1976;19:164-69.
13. Gallant DM, Bishop G, Steel CA and Bishop MP. Loxapine: A six-month evaluation in severely ill schizophrenic patients. *Curr Therap Res.* 1973;15:205-209.
14. Gershon S, Hekimian LJ, Burdock EI and Kim SS. Antipsychotic properties of loxapine succinate. *Curr Therap Res.* 1970;12:280-85.

15. Guerrero-Figueroa R, Gallant DM and Downer R. Effects of dibenzoxazepine on cortical and subcortical structures of the central nervous system in the cat: Prediction of the potential antipsychotic effects in man. *Curr Therap Res.* 1968;10:88-100.
16. Goldney RD and Spence ND: Safety of the combination of lithium and neuroleptic drugs. *Am J Psychiatry.* 1986;143:882-884.
17. Heel RC, Brogden RN, Speight TM and Avery GS. Loxapine: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an antipsychotic agent. *Drugs.* 1978;15:198-217.
18. Hori M, Suzuki T, Sasaki M, et al. Convulsive seizures in schizophrenic patients induced by zotepine administration. *Jpn J Psychiatry Neurol.* 1992;46:161-167.
19. Howard JE. Severe psychosis and the adrenal androgens. *Integr Physiol Behav Sci.* 1992;27:209-215.
20. Latimer CN. Neuropharmacologic Evaluation of Oxilapine, A potent psychoactive agent. *J Pharmacol Exp Ther.* 1969;166:151-62.
21. Miller RJ and Hiley CR. Anti-dopaminergic and anti-muscarinic effects of dibenzodiazepins. Relationship to drug induced parkinsonism. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1976;292:289-93.
22. Paprocki J and Versiani M. A double-blind comparison between loxapine and Haloperidol by parenteral route in acute schizophrenia. *Curr Therap Res.* 1977;21:80-100.
23. Sayers AC, Burki HR, Ruch W and Asper H. Neuroleptic-induced hypersensitivity of striatal dopamine receptors in the rat as a model of tardive dyskinesias. Effects of clozapine, haloperidol, loxapine and chlorpromazine. *Psychopharmacologia (Berl.).* 1975;41:97-104.
24. Seth S, Mahal AS and Kumar KA. A double-blind comparative trial of loxapine and trifluoperazine in chronic schizophrenic patients. *Curr Therap Res.* 1979;25:320-329.
25. Simpson GM, Cooper TB, Lee JH and Young MA. Clinical and plasma level characteristics of intramuscular and oral loxapine. *Psychopharmacology.* 1978;56:225-32.
26. Sperry L, Hudson B, Chan CH. Loxapine abuse. *N Engl J Med.* 1984;310:598.
27. Steinbook RM, Goldstein BJ, Brauzer B, Moreno SS and Jacobson AF. Loxapine: A double-blind comparison with chlorpromazine in acute schizophrenic patients. *Curr Therap Res.* 1973;15:1-7.

28. Tam CW, Olin BR and Ruiz AE. Loxapine-associated rhabdomyolysis and acute renal failure. Arch Intern Med. 1980;140:975-76.
29. Tollefson G, Lesar T. Nonketotic hyperglycemia associated with loxapine and amoxapine: case report. J Clin Psychiatry. 1983;44:347-348.
30. Ucer E and Casey P. Effectiveness of loxapine succinate in acutely ill schizophrenic outpatients. Curr Therap Res. 1979;25:144-49.
31. Wolpert A, White L, Dana L, Sugerman AA, Arengo AD, Simpson GM, Bishop MP and Gallant DM. Clinical pharmacological trial of loxapine succinate. J Clin Pharmacol. 1970;10:175-81.
32. Zisook S, Devaul R, Jaffe K and Click M. Loxapine succinate (loxitane) in the outpatient treatment of acutely ill schizophrenic patients. Curr Therap Res. 1978;24:415-26.
33. PENDOPHARM, une division de Pharmascience Inc., Monographie de produit XYLAC (comprimés de succinate de loxapine de 2,5; 5; 10; 25 et 50 mg et de solution de chlorhydrate de loxapine concentrée orale de 25 mg/ml), numéro de contrôle : 155424, Date de révision : 15 mai 2012

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Pr LOXAPAC IM
(injection de chlorhydrate de loxapine)**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de LOXAPAC IM et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la LOXAPAC IM. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

LOXAPAC IM (injection de chlorhydrate de loxapine) est indiqué dans le traitement des manifestations de la schizophrénie.

Les effets de ce médicament :

LOXAPAC IM est un médicament antipsychotique qui a des effets sur des substances chimiques dans le cerveau qui sont responsables des communications entre les cellules nerveuses (neurotransmetteurs). Ces substances chimiques sont appelées dopamine et sérotonine. On ne sait pas exactement comment LOXAPAC IM fonctionne. Il semble cependant rétablir l'équilibre entre la dopamine et la sérotonine.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas utiliser LOXAPAC IM si :

- Vous êtes allergique à la loxapine en injection ou en comprimés, à l'un de ses ingrédients non médicinaux ou aux phénothiazines.
- Vous êtes atteint d'une affection médicale appelée phéochromocytome (une tumeur de la glande surrénale).
- Vous êtes atteint d'un trouble cardiaque ou vasculaire grave.
- Vous présentez des troubles rénaux graves.
- Vous présentez des lésions cérébrales.
- Vous êtes atteint d'une maladie du foie.
- Vous êtes atteint d'un trouble globulaire comme l'anémie, une faible numération des globules blancs ou des plaquettes.
- Vous souffrez de somnolence, d'une respiration lente ou d'un pouls faible.
- Vous êtes dans un état comateux ou présentez une diminution de la vigilance en raison de la prise de certains médicaments ou de votre consommation d'alcool.
- Vous allez recevoir une anesthésie spinale ou régionale (comme dans le bras, la jambe ou la partie inférieure du corps).

- Vous présentez un collapsus circulatoire.
- Vous prenez également de la métoclopramide, un médicament servant à améliorer la vidange de l'estomac après une chirurgie et d'autres interventions ou à éviter les vomissements après une chirurgie.

L'ingrédient médicamenteux est :
chlorhydrate de loxapine

Les ingrédients non médicinaux importants sont :
Polysorbate 80, polypropylène glycol, de l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium et de l'eau pour injection.

Les formes posologiques sont :
Ampoules stériles de 1 mL, boîtes de 10.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

Selon des études portant sur divers médicaments appartenant à la même classe que LOXAPAC IM, ceux-ci sont associés à une augmentation du taux de décès lorsqu'ils sont utilisés chez des patients âgés atteints de démence. LOXAPAC IM n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser LOXAPAC IM si :

- Vous êtes atteint d'une maladie cardiaque, de glaucome, d'hypertrophie prostatique ou vous avez de la difficulté à uriner.
- Vous présentez des facteurs de risque pour des caillots sanguins comme des antécédents familiaux de caillots sanguins, un âge supérieur à 65 ans, le tabagisme, l'obésité, une intervention chirurgicale majeure et récente (comme un remplacement de la hanche ou du genou), une immobilisation due à un voyage en avion ou pour une autre raison ou la prise de contraceptifs oraux (« la pilule »).
- Vous êtes alcoolique. Vous ne devriez pas utiliser LOXAPAC IM si vous êtes sous l'influence de l'alcool.
- Vous êtes enceinte. LOXAPAC IM ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que votre médecin juge que les bienfaits l'emportent clairement sur les risques potentiels pour le fœtus.
- Vous allaitez.
- Vous prenez des barbituriques, des analgésiques, des narcotiques, des antihistaminiques ou d'autres médicaments qui causent la somnolence.
- Vous présentez ou avez présenté un évanouissement ou une crise.
- Vous avez moins de 18 ans.

- Vous êtes atteint de déficience mentale.
- Vous avez des antécédents de cancer du sein.
- Vous êtes allergique à ce médicament ou à ses ingrédients.

LOXAPAC IM peut compromettre les capacités mentales et/ou physiques nécessaires à l'exécution de tâches potentiellement dangereuses, comme conduire une voiture ou opérer une machine, en particulier pendant les premiers jours du traitement. Vous devez être prudent lors de l'exécution de tâches potentiellement dangereuses.

Effets chez les nouveau-nés :

Dans certains cas, les bébés nés de mères recevant LOXAPAC IM pendant la grossesse ont présenté des symptômes graves nécessitant l'hospitalisation du nouveau-né. Il arrive que les symptômes se résorbent sans intervention. Soyez prêt à obtenir des soins médicaux d'urgence pour votre nouveau-né s'il présente une difficulté à respirer, une somnolence excessive, une raideur ou une mollesse musculaire (comme une poupée de chiffon), des tremblements ou une difficulté à manger.

Les personnes prenant LOXAPAC IM doivent éviter :

- L'exposition à la chaleur extrême
- Certains types d'insecticides (« organophosphorés »), y compris des insecticides pour l'agriculture, pour le traitement des animaux (contrôle des puces et des tiques) et contre les organismes nuisibles dans la maison et le jardin étant donné que les médicaments comme LOXAPAC IM en augmentent la toxicité. Soyez prudent si vous devez utiliser ces produits pendant que vous prenez LOXAPAC IM.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

LOXAPAC IM peut intensifier les effets de l'alcool. Vous ne devriez pas consommer de boissons alcoolisées pendant que vous prenez LOXAPAC IM.

Informez votre médecin de tous les médicaments sur ordonnance et en vente libre que vous prenez, y compris les vitamines, les minéraux, les produits à base de plantes (comme le millepertuis, la belladone et la noix de bétel) et les médicaments prescrits par d'autres médecins. Ne commencez pas à prendre un nouveau médicament sans le dire à votre médecin.

Avant d'utiliser LOXAPAC IM, informez votre médecin si vous avez régulièrement recours à d'autres médicaments qui causent la somnolence (comme les médicaments contre le rhume ou les allergies, les analgésiques narcotiques, les somnifères, les relaxants musculaires et les médicaments pour les crises convulsives, la dépression ou l'anxiété). Vous ne devriez pas utiliser LOXAPAC IM si vous prenez d'autres médicaments qui causent la somnolence.

Parmi les médicaments qui peuvent interagir avec LOXAPAC IM, on retrouve :

Les anxiolytiques, les antidépresseurs, les relaxants musculaires, les anticonvulsivants, les antihypertenseurs, la cabergoline, le métrizamide, la guanéthidine, le guanadrel, la grépafloraxine, la sparfloraxine, le lithium, le cisapride, les médicaments semblables à l'atropine, les analgésiques narcotiques (p. ex., la codéine), les somnifères, les antihistaminiques qui causent la somnolence (p. ex., la diphénhydramine), d'autres médicaments pouvant causer la somnolence, la déhydroépiandrosterone, la métoclopramide et la zotépine.

Plusieurs produits contre la toux et le rhume contiennent des ingrédients pouvant intensifier la somnolence. Avant d'utiliser des médicaments contre la toux et le rhume, renseignez-vous auprès de votre médecin ou pharmacien sur l'utilisation sécuritaire de ces produits. Évitez de commencer ou de cesser la prise d'un médicament sans l'approbation d'un médecin ou d'un pharmacien.

Cette liste n'est pas exhaustive et d'autres médicaments peuvent interagir avec LOXAPAC IM.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

La posologie doit être individualisée. LOXAPAC IM est un médicament qu'un professionnel de la santé vous administrera en injection dans un muscle. Au cours des premiers jours, il se peut que votre médecin augmente graduellement votre dose pour permettre à votre organisme de s'habituer au médicament.

Votre médecin choisira la dose qui vous convient le mieux.

Dose habituelle :

Loxapac IM n'est pas recommandé chez :

- les patients âgés de moins de 18 ans;
- les patients âgés de 65 ans ou plus;
- les patients âgés atteints de démence.

LOXAPAC IM est administré en injection intramusculaire en doses variant de 12,5 mg (1/4 ml) à 50 mg (1 ml) à intervalles de quatre à six heures ou plus, selon votre réponse.

Votre médecin pourrait déterminer que vous devez recevoir un traitement continu pour vos symptômes. Votre médecin pourrait interrompre un traitement par LOXAPAC IM et poursuivre le traitement avec de la loxapine par voie orale ou vous prescrire un autre médicament selon votre situation et vos besoins individuels.

Surdose :

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Les symptômes d'un surdosage peuvent comprendre l'agitation, la confusion, la somnolence, les étourdissements, la raideur ou les contractions musculaires, l'augmentation de la salivation, la difficulté à avaler, la faiblesse, la perte d'équilibre ou de coordination, un pouls faible, le ralentissement du rythme cardiaque, une respiration faible ou superficielle, l'évanouissement ou des crises convulsives (convulsions).

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tout autre médicament, LOXAPAC IM peut causer certains effets secondaires. Ces effets secondaires pourraient être mineurs et temporaires. Cependant, ils pourraient être graves et nécessiter des soins médicaux.

Parmi les effets secondaires, on retrouve : transpiration, rétention ou incontinence urinaire, constipation grave, étourdissements, évanouissement, difficulté à marcher, somnolence, faiblesse, engourdissement, confusion, bouche sèche, congestion nasale, nausées et vomissements, maux de tête, troubles du sommeil, troubles de l'élocution, crises convulsives, changements menstruels, changements de la libido, rétention d'eau, enflure des seins et production de lait chez les hommes et les femmes, fluctuations de poids et vision trouble, peau squameuse, insomnie et ecchymoses ou saignements inhabituels.

Une éruption cutanée, des démangeaisons, de l'enflure ou un gonflement du visage peuvent se produire.

Si un ou plusieurs de ces effets vous touchent gravement, dites-le à votre médecin.

Votre médecin devrait vérifier votre poids corporel avant d'amorcer le traitement par LOXAPAC IM et continuer à le surveiller tout au long de votre traitement.

Votre médecin devrait effectuer des tests sanguins avant d'amorcer le traitement par LOXAPAC IM. Il surveillera votre glycémie et la numération de vos globules blancs, qui luttent contre les infections. Votre médecin devrait continuer à surveiller votre sang tout au long de votre traitement.

Si votre taux de prolactine est élevé (mesuré par test de sang) et que vous présentez une affection appelée hypogonadisme, vous pourriez présenter un risque plus élevé de fracture osseuse découlant de l'ostéoporose. C'est le cas chez les hommes et les femmes.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez immédiatement des soins médicaux d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue			√
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
Syndrome malin des neuroleptiques : tout groupe de symptômes pouvant comprendre la fièvre élevée, la transpiration, la raideur musculaire, la fréquence cardiaque rapide et la sensation d'être confus, somnolent ou agité.			√
Symptômes extrapyramidaux : raideur musculaire, spasmes corporels, roulement des yeux vers le haut, exagération des réflexes, salivation, difficulté à bouger de la manière et au moment voulu			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez immédiatement des soins médicaux d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rythme cardiaque rapide ou irrégulier		√	
Crises convulsives ou convulsions			√
Érection douloureuse du pénis et de longue durée (pendant plus de quatre heures)			√
Caillots de sang : enflure, douleur et rougeurs sur un bras ou une jambe qui peut être chaud au toucher. Vous pourriez avoir des douleurs soudaines à la poitrine, de la difficulté à respirer et des palpitations cardiaques.		√	
Dyskinésie tardive : mouvements ou spasmes incontrôlables du corps, du visage, des yeux ou de la langue, étirement du cou et du corps		√	
Fréquence cardiaque rapide ou irrégulière		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez immédiatement des soins médicaux d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Hypotension artérielle : sensation de s'évanouir ou évanouissement, notamment en se levant d'une position couchée ou assise.		√	
Hypertension artérielle : maux de tête, troubles de la vision, nausées et vomissements		√	
Transpiration moins abondante		√	
Jaunisse : coloration jaunâtre de la peau et des yeux, urine foncée		√	
Infection respiratoire : fièvre, symptômes pseudo-grippaux, toux, difficulté à respirer ou respiration rapide		√	
Constipation nouvelle ou qui s'aggrave		√	
Acathisie : sensation d'agitation, impossibilité de ne pas bouger		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez immédiatement des soins médicaux d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Change-ments à la vision : vision trouble, glaucome ou autre trouble de la vision		√	
Hyperglycémie : miction fréquente, soif et faim	√		
Rare Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudo-grippaux.=			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de LOXAPAC IM, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver entre 15°C et 30°C.

Gardez ce et toute autres médicaments hors de portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir une copie de ce document et la monographie complète de produit rédigée pour les professionnels de la santé, contactez Sandoz Canada Inc., au :

1-800-361-3062

Ou faites une demande écrite à l'adresse suivante :
145, Jules-Léger
Boucherville (QC) Canada J4B 7K8

Ou par courriel à : medinfo@sandoz.com

Ce feuillet a été préparé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 7 juillet 2014