

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **XYLAC**^{MC}

Comprimés de succinate de loxapine
2.5, 5, 10, 25 & 50 mg

Solution d'hydrochlorure de loxapine
Concentré Oral 25mg/mL

Antipsychotique
Code ATC : N05AH01

PENDOPHARM, division de Pharmascience inc.
6111 Avenue Royalmount, bureau 100
Montréal, Canada
H4P 2T4

Date de révision :
15 mai 2012

Numéro de contrôle de la présentation : 155424

^{MC} Marque de commerce de Pharmascience inc.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE | 4 |
| CONTRE-INDICATIONS..... | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 9 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 14 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 15 |
| SURDOSAGE..... | 16 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 17 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 18 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT..... | 19 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 21 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 21 |
| ESSAIS CLINIQUES | 22 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 24 |
| TOXICOLOGIE..... | 26 |
| RÉFÉRENCES..... | 28 |

Pr **XYLAC^{MC}**

Comprimés de succinate de loxapine
Solution de chlorhydrate de loxapine

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 |
|------------------------------|--|---|
| Orale | Ingrédients communs à tous les comprimés : | amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium. |
| | Comprimé : 2.5 mg | <i>Ingrédients additionnels :</i> AD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, polysorbate 80. |
| | Comprimé : 5 mg | <i>Ingrédients additionnels :</i> AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, AD&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, polysorbate 80. |
| | Comprimé : 10 mg | <i>Ingrédients additionnels :</i> AD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, AD&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, polysorbate 80. |
| | Comprimé : 25 mg | <i>Ingrédients additionnels :</i> AD&C rouge n° 27 sur substrat d'aluminium, AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium, polysorbate 80. |
| | Comprimé : 50 mg | <i>Ingrédients additionnels :</i> Hydroxypropylcellulose. |
| | Concentré oral : 25 mg/ml | eau purifiée, hydroxyde de sodium et propylène glycol. |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

XYLAC^{MC} (loxapine) est indiqué dans la gestion des manifestations de la schizophrénie.

Gériatrie (> 65 ans) :

XYLAC^{MC} n'est pas indiqué chez mes patients âgés qui souffrent de démence. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** – Encadré **Mises en garde et précautions importantes et Populations particulières**.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de XYLAC^{MC} chez les enfants âgés de moins de 16 ans n'ont pas encore été établies.

CONTRE-INDICATIONS

XYLAC^{MC} (loxapine) est contre-indiqué chez les patients ayant :

- une hypersensibilité connue à la loxapine ou à tout ingrédient de la formulation de XYLAC^{MC} ou composants de l'emballage (voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT);
- des lésions cérébrales, des troubles hépatiques, une insuffisance rénale, un phéochromocytome et des dyscrasies sanguines;
- un état comateux ou un état dépressif grave d'origine médicamenteuse (alcool, barbituriques, narcotiques, etc.);
- un collapsus circulatoire ou un trouble cardiaque grave;
- une utilisation concomitante de métoclopramide;
- une anesthésie locale ou générale prévue.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

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. Bien que les causes de décès aient été variées, la plupart des décès semblaient être d'origine cardiovasculaire (p. ex. insuffisance cardiaque, mort subite) ou infectieuse (p. ex. pneumonie) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Patients gériatriques atteints de démence).

Généralités

Comme tout autre antipsychotique, XYLAC^{MC} peut altérer les capacités mentales et/ou physiques, surtout durant les premiers jours du traitement. Les patients ambulatoires doivent donc être prévenus à propos de toute activité exigeant une vigilance spéciale (p. ex., la conduite de véhicules ou l'opération de machines) et de l'emploi simultané d'alcool et d'autres dépresseurs du SNC.

XYLAC^{MC} exerce un effet antiémétique chez l'animal. Puisque cet effet peut aussi se produire chez l'homme, XYLAC^{MC} peut masquer des signes de surdosage par des médicaments toxiques et dissimuler ainsi certaines conditions telles qu'une obstruction intestinale et une tumeur cérébrale.

Cardiovasculaire

Il faut employer XYLAC^{MC} avec prudence chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire. Une accélération de la fréquence cardiaque 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 vasopresseurs, il faut opter pour le lévartérol ou la phényléphrine. Dans ces cas, l'emploi d'épinéphrine est à éviter.

Endocrinien/métabolisme

Hyperprolactinémie: les médicaments neuroleptiques élèvent les niveaux de prolactine et cette hausse persiste durant leurs administrations chroniques. Des études de cultures tissulaires montrent qu'environ un tiers des cancers du sein chez les êtres humains sont prolactino-dépendants *in vitro*, un facteur à prendre en considération si la prescription de ces médicaments est envisagée chez les patientes chez qui un cancer du sein a été décelé antérieurement. Bien que des troubles tels que la galactorrhée, l'aménorrhée, la gynécomastie et l'impuissance aient été signalés, la signification clinique de l'augmentation des concentrations de prolactine sériques, chez la plupart de ces patientes, est inconnue. Chez les rongeurs, une augmentation des néoplasmes mammaires a été constatée après l'administration chronique de médicaments neuroleptiques. Cependant, ni les études cliniques, ni les études épidémiologiques effectuées jusqu'à présent n'ont mis en évidence un lien entre l'administration chronique de ces médicaments et l'oncogenèse mammaire; les observations disponibles sont jugées insuffisantes pour être concluantes à l'heure actuelle.

Lorsqu'associée avec l'hypogonadisme, une hyperprolactinémie de longue durée peut mener à une diminution de la densité minérale osseuse tant chez femmes que chez les hommes.

Hyperglycémie : une acidocétose diabétique (ACD) s'est manifestée chez des patients n'ayant pas signalé des antécédents d'hyperglycémie. Les patients doivent se prêter à une surveillance initiale et périodique de leur glycémie et poids corporel.

Génito-urinaire

De rares cas de priapisme ont été rapportés avec l'usage des antipsychotiques tel que XYLAC^{MC}. Comme avec les autres médicaments antipsychotiques, cette réaction indésirable ne semble pas dépendre de la dose ni de la durée du traitement.

Hématologique

Des cas de neutropénie, de granulocytopénie et d'agranulocytopénie ont été rapportés suite à l'usage des antipsychotiques. Il est donc recommandé d'effectuer des analyses sanguines avec numération globulaire avant de débiter le traitement avec XYLAC^{MC}; ensuite périodiquement tout au long du traitement.

Thromboembolie veineuse : la TEV, y compris une embolie pulmonaire fatale, a été signalée avec des antipsychotiques, y compris XYLAC^{MC}, dans des études de cas ou des études observationnelles. Lors de la prescription de XYLAC^{MC}, tous les facteurs de risque potentiels de TEV doivent être identifiés et des mesures préventives doivent être prises.

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

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

Neurologique

Dyskinésie tardive : un syndrome consistant de mouvements dyskinétiques involontaires ou potentiellement irréversibles peut apparaître chez des patients traités par des antipsychotiques conventionnels. Bien que l'incidence de l'apparition d'une dyskinésie tardive lors d'un traitement par des antipsychotiques conventionnels soit plus élevée chez les personnes âgées, particulièrement chez les femmes âgées, il est impossible de se fier à cette incidence pour prédire, au début du traitement, quels patients sont sujets au développement du syndrome.

Le risque de dyskinésie tardive et la possibilité que celle-ci devienne irréversible peuvent augmenter 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 d'une durée relativement brève à faible dose, bien que cela soit moins fréquent. Aucun traitement pour les cas établis de dyskinésie tardive n'est connu, bien que ce syndrome disparaisse, complètement ou en partie, une fois le traitement par l'antipsychotique est arrêté. Ce traitement en soi peut toutefois dissimuler (ou partiellement supprimer) les signes et symptômes de la dyskinésie tardive et, par conséquent, peut masquer le processus sous-jacent. Les effets de la suppression des symptômes sur la progression à long terme du syndrome ne sont pas connus. En considérant ces faits, il faudrait prescrire XYLAC^{MC} de façon à minimiser le risque d'apparition de dyskinésie tardive. Comme c'est le cas avec tous les antipsychotiques, l'emploi chronique de XYLAC^{MC} devra être réservé aux patients qui semblent en tirer un plus grand profit. Pour ces patients, il faudra chercher la plus faible dose et la plus courte durée de traitement possible. Le besoin d'un traitement continu devrait être réévalué périodiquement.

Dès l'apparition de signes et symptômes de dyskinésie tardive chez un patient traité par XYLAC^{MC}, l'arrêt du médicament devrait être considéré. Toutefois, chez certains patients, le traitement par XYLAC^{MC} peut s'avérer nécessaire malgré la présence du syndrome.

Syndrome malin des antipsychotiques (SMA): un complexe de symptômes qui peut être fatal, connu sous le syndrome malin des antipsychotiques (SMA) a été observé lors du traitement par des antipsychotiques incluant XYLAC^{MC}. Ses manifestations cliniques sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, des changements dans l'état de conscience, des signes d'instabilité du système nerveux autonome (pouls ou tension artérielle irréguliers, tachycardie, diaphorèse et dysrythmie cardiaque). Les signes additionnels peuvent inclure une élévation de la créatine phosphokinase, myoglobininurée (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale.

Pour établir un diagnostic, il est important d'identifier les cas où les signes cliniques incluent à la fois une maladie grave (comme p. ex. une pneumonie, une infection générale, etc.) et des signes et symptômes extrapyramidaux non traités ou traités de façon inadéquate. D'autres facteurs à considérer lors de l'établissement d'un diagnostic sont : toxicité anticholinergique, coup de chaleur, fièvre d'origine médicamenteuse et atteinte primaire du système nerveux central (SNC).

Le traitement du SMA devrait comprendre : (1) un arrêt immédiat du traitement antipsychotique ou de tout autre médicament qui n'est pas nécessaire au traitement concomitant, (2) un traitement symptomatique intensif et une surveillance médicale et (3) un traitement de tout trouble médical concomitant grave pour lequel un traitement spécifique est possible. De façon générale, il n'y a pas de consensus sur un traitement pharmacologique particulier pour les cas de SMA non compliqué.

Dans les cas où le patient a besoin d'un traitement par un antipsychotique après s'être remis du SMA, il faudrait envisager avec prudence la reprise potentielle du traitement. Le patient devra être surveillé de près, étant donné que des cas de récurrences ont été rapportés.

Crises d'épilepsie : Il faut employer XYLAC^{MC} (loxapine) avec une extrême prudence chez les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs puisqu'il abaisse le seuil convulsif. Des crises d'épilepsie ont été signalées chez des épileptiques recevant la loxapine 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'arrêt soudain des médicaments antipsychotiques n'entraîne pas de problèmes chez les patients soumis à un traitement de courte durée. Cependant, certains patients recevant un traitement d'entretien éprouvent des manifestations dyskinétiques passagères après l'arrêt soudain du traitement. Les mouvements dyskinétiques sont très semblables à ceux décrits à la sous-section « dyskinésie tardive », mise à part la durée. Il est encore indéterminé si l'arrêt progressif des médicaments antipsychotiques diminuera la fréquence des signes neurologiques induits par l'arrêt du traitement, mais il semble raisonnable de procéder de façon progressive.

Ophtalmologique

Bien qu'aucune toxicité oculaire n'ait été signalée dans les expériences cliniques, 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 d'autres antipsychotiques pendant de longues périodes.

En raison de la possibilité d'une action anticholinergique, il faut employer ce médicament avec prudence chez les patients atteints de glaucome, surtout s'il est pris en concomitance avec un médicament antiparkinsonien de type anticholinergique.

Psychiatrique

Étant donné que XYLAC^{MC} n'a pas été évalué dans le traitement de complications du comportement chez des patients souffrant de déficience 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 sujets à la rétention urinaire, surtout s'il est pris en concomitance avec un médicament antiparkinsonien de type anticholinergique.

Peau

Il existe une possibilité de photosensibilité et/ou de phototoxicité. Des éruptions cutanées d'étiologie incertaine ont été observées chez quelques patients durant les mois chauds de l'été.

Populations particulières

Femmes enceintes :

L'innocuité de l'emploi de XYLAC^{MC} durant la grossesse n'a pas été étudiée. XYLAC^{MC} ne doit pas être utilisé durant la grossesse à moins que les bienfaits escomptés du traitement pour la mère l'emportent nettement sur les risques possibles pour le fœtus.

Effets non-tératogènes

Les nouveau-nés exposés aux médicaments antipsychotiques (dont XYLAC^{MC}) durant le troisième trimestre de grossesse sont à risque de développer des symptômes 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 des troubles de l'alimentation ont été rapportés chez cette population de nouveau-nés. Ces complications présentaient des degrés de sévérité variés. Dans certains cas les effets étaient autolimités alors que d'autres cas ont requis des soins intensifs et une hospitalisation prolongée.

Femmes qui allaitent :

L'innocuité de l'emploi de XYLAC^{MC} durant l'allaitement n'a pas été étudiée chez les femmes allaitantes. Bien qu'il n'existe pas de données humaines, les études chez les animaux indiquent que XYLAC^{MC} traverse le placenta et qu'il se distribue dans le lait. XYLAC^{MC} ne doit donc pas être utilisé durant l'allaitement à moins que les bienfaits escomptés du traitement pour la mère l'emportent nettement sur les risques possibles pour l'enfant.

Pédiatrie (<16 ans) :

Aucune étude du produit n'a été menée chez les enfants; donc, le médicament n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 16 ans.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de XYLAC^{MC} chez les patients âgés de 65 ans ou plus n'ont pas été étudiées. La prudence est de mise lors de l'utilisation de XYLAC^{MC} chez le patient âgé, étant donné la plus grande fréquence de dysfonctionnements hépatique, rénal, du système nerveux central et cardiovasculaire, et l'utilisation plus fréquente de médicaments concomitants dans cette population (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Patients gériatriques atteints de démence

XYLAC^{MC} n'est pas indiqué chez les patients gériatriques atteints de démence. Dans une méta-analyse de 13 essais cliniques contrôlés visant à évaluer divers antipsychotiques atypiques, il a été démontré que les patients âgés atteints de démence et traités par des antipsychotique atypique 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 : le XYLAC^{MC} (loxapine) entraîne une sédation de façon moins fréquente que certaines phénothiazines aliphatiques mais un peu plus fréquente que les phénothiazines pipérazinées. Au début du traitement, ou lors de l'augmentation de la posologie, de la somnolence, habituellement légère, peut être observée et elle disparaît généralement avec la poursuite du traitement avec XYLAC^{MC}. Les effets suivants ont été signalés : étourdissements, perte de conscience, céphalées, démarche titubante, démarche traînante, contractions musculaires brèves et saccadées, faiblesse, insomnie, agitation, tension, attaques, akinésie, dysarthrie, engourdissements, paresthésie et états confusionnels. Des cas de syndrome malin des antipsychotiques ont également été signalés (voir MISES EN GARDE).

Réactions extrapyramidales : des réactions neuromusculaires (extrapyramidales) ont souvent été signalées durant l'emploi de XYLAC^{MC} surtout au cours des premiers jours de traitement. Chez la plupart des patients, ces réactions se traduisent par des symptômes pseudo-parkinsoniens comme les tremblements, la rigidité, la salivation excessive et le faciès figé. Une acathésie (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 XYLAC^{MC} 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 au cours des premiers jours du traitement. Spasmes musculaires du cou et du visage, 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 XYLAC^{MC} en plus de faire prendre les médicaments neutralisant appropriés.

Comme avec tout autre antipsychotique, une dyskinésie tardive peut apparaître chez certains patients en traitement de longue durée, ou peut apparaître après l'arrêt du médicament. Les patients âgés, surtout les femmes âgées, qui reçoivent des doses élevées sont davantage exposés à cet effet. Les symptômes persistent et semblent irréversibles chez certains patients. Le syndrome

se caractérise par un mouvement involontaire et rythmique de la langue, du visage, de la bouche ou de la mâchoire (p. ex., protrusion linguale, boursouffure des joues, pincement de la bouche, mouvements de mastication), qui s'accompagnent quelques fois de mouvements involontaires des membres.

Aucun traitement efficace de la dyskinésie tardive n'est connu et les symptômes de ce syndrome demeurent habituellement réfractaires aux agents antiparkinsoniens. Il est suggéré d'interrompre l'administration de tout antipsychotique si ces symptômes apparaissent. Une augmentation de la dose du médicament, une reprise du traitement ou le passage à un autre antipsychotique peuvent dissimuler ce syndrome. Le médecin peut réduire le risque d'apparition de ce syndrome en minimisant l'emploi non nécessaire d'antipsychotiques, en réduisant la dose ou en interrompant le traitement, si possible, dès que les premiers symptômes sont observés, 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 du médicament 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 cardiovasculaires : tachycardie, hypotension, hypertension, étourdissements et syncope ont été signalés. Quelques cas d'altération de l'ECG semblables à ceux observés lors de l'emploi de phénothiazines ont été observés. Il est encore incertain s'ils étaient associés à l'administration de XYLAC^{MC}.

Effets hématologiques : de rares cas de thrombocytopénie et de leucopénie ont été observés. De plus, des cas de neutropénie, de granulocytopénie et d'agranulocytopénie ont été rapportés suite à l'usage des antipsychotiques. Il est donc recommandé d'effectuer des analyses sanguines avec numération globulaire complète avant de débiter le traitement avec XYLAC^{MC}; ensuite périodiquement tout au long du traitement.

Effets gastro-intestinaux : des cas de nausées et des vomissements ont été rapportés chez certains patients. Des cas de lésions hépatocellulaires (augmentation AST/ALT) associées à l'administration de XYLAC^{MC} ont également été rapportés ainsi que, mais rarement, des cas de jaunisse et/ou d'hépatite dont il est incertain s'ils sont liés à l'administration de XYLAC^{MC}.

Les patients devraient être avertis du risque de développer une constipation sévère pendant le traitement avec XYLAC^{MC} et qu'ils devraient informer leur médecin si la constipation survient ou si elle empire, car le recours à un laxatif peut s'avérer nécessaire.

Effets dermatologiques : dermatites, œdème (boursouffure du visage) prurit et séborrhée ont été signalés durant l'administration de XYLAC^{MC}. 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.

Effets endocriniens : quelques rares cas de galactorrhée, d'aménorrhée, de gynécomastie et d'irrégularité menstruelle d'origine incertaine ont été signalés.

Autres effets indésirables : gain ou perte pondérales, dyspnea, ptoses, hyperthermie, 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 cardiaques : Bradycardie, tamponnade cardiaque, cyanose, absence de pouls

Troubles oculaires : Hyperémie oculaire, mydriase

Troubles gastro-intestinaux : Dysphagie

Troubles généraux et réactions au point d'administration : Fatigue

Troubles hépatobiliaires : Hépatite fulminante

Infections et infestations : Sepsie

Blessure, empoisonnement et complications chirurgicales : Chute, surdose intentionnelle, erreur de médicaments, surdose, toxicité à divers agents

Évaluations : Augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, absence de pouls

Troubles métaboliques et alimentaires : Diminution de l'appétit, déshydratation, augmentation de l'appétit, acidose lactique, coma hyperglycémique non cétosique

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Fracture pathologique, rhabdomyolyse

Troubles du système nerveux : Coma, état de mal épileptique :

Troubles psychiatriques : Aggression, catatonie, toxicomanie, dépression majeure, tentative de suicide

Troubles rénaux et urinaires : Diabète insipide néphrogénique, insuffisance rénale aiguë, incontinence urinaire

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Hyperventilation, embolie pulmonaire, arrêt respiratoire

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Hyperhidrose, peau squameuse

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Dépresseurs du SNC

XYLAC^{MC} peut avoir un effet additif ou potentialiser l'action d'autres dépresseurs du SNC (incluant les barbituriques et l'alcool) ou agents anticholinergiques. Il faut faire preuve de prudence si XYLAC^{MC} est utilisé en association avec d'autres dépresseurs, y compris l'alcool, pour éviter un surdosage.

Épinéphrine

XYLAC^{MC} inhibe l'effet vasopresseur de l'épinéphrine. Si des patients recevant XYLAC^{MC} 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 (p. ex., celles identifiées comme étant contre-indiquées).

Tableau n° 1 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

| Nom propre | Réf. | Effet | Commentaire clinique |
|-------------------------------|------|--|--|
| Carbamazépine | E | Un risque accru de toxicité à la carbamazépine (ataxie, nystagmus, diplopie, céphalées, vomissements, apnée, attaques convulsives, coma) | L'utilisation concomitante de carbamazépine et de XYLAC ^{MC} a provoqué une neurotoxicité dans une étude de cas. Pour les patients recevant un traitement concomitant par carbamazépine et XYLAC ^{MC} , il faut surveiller l'apparition de signes de toxicité à la carbamazépine et ajuster les doses en conséquence. |
| Déhydroépiandrostérone (DHEA) | T | Diminution de l'efficacité de XYLAC ^{MC} | Dans les études de cas, des patients ont présenté une résistance aux antipsychotiques lorsque les taux de DHEA étaient élevés. Les patients traités par XYLAC ^{MC} doivent éviter les suppléments de DHEA. |
| Hydromorphe | T | Une augmentation de la dépression du SNC ou respiratoire | L'utilisation concomitante d'hydromorphe et d'autres dépresseurs du SNC, comme les antipsychotiques, peut entraîner des effets additifs dépresseurs du SNC, y compris la dépression respiratoire, l'hypotension, une sédation profonde, et le coma. Lors de l'administration concomitante d'hydromorphe et d'un antipsychotique, il faut envisager une réduction de dose de l'un ou des deux médicaments. |

| Nom propre | Réf. | Effet | Commentaire clinique |
|-----------------------|-------------|---|--|
| 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 séries ont rapporté l'utilisation de telles associations sans conséquences indésirables graves.</p> <p>Surveiller étroitement les patients pour déceler tout signe de toxicité ou de symptômes extrapyramidaux. Les taux de lithium sérique doivent être contrôlés périodiquement. Certains cliniciens préconisent le maintien des taux dans la marge thérapeutique inférieure.</p> |
| Métoclopramide | T | Risque accru de réactions extrapyramidales ou de syndrome neuroleptique malin | <p>L'utilisation concomitante de métoclopramide avec des agents antipsychotiques pourrait augmenter le risque de symptômes extrapyramidaux, tels que la dyskinésie tardive ou le syndrome neuroleptique malin. Son utilisation est contre-indiquée.</p> <p>Si un traitement concomitant est nécessaire, il faudra surveiller les patients pour déceler tout signe ou symptôme de réactions extrapyramidales ou du syndrome neuroleptique malin (fièvre, transpiration, confusion, raideur musculaire). Cesser l'administration de métoclopramide si le patient développe des signes et symptômes de réactions extrapyramidales.</p> |

| Nom propre | Réf. | Effet | Commentaire clinique |
|-------------|------|---|--|
| 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 de l'hypertension, une vasoconstriction des artères coronaires ou un syndrome sérotoninergique, qui peuvent 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 du syndrome sérotoninergique se développent (p. ex., agitation, hallucinations, perte de coordination, accélération du rythme cardiaque, changements rapides de la pression 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 initié.</p> |
| Tramadol | T | Risque accru de crises épileptiques | <p>Des crises épileptiques 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, éviter cette association, en particulier chez les patients souffrant de maladies sous-jacentes qui pourraient les prédisposer à des crises épileptiques.</p> |
| Zotépine | T | Risque accru de crises épileptiques | <p>La zotépine utilisée simultanément avec des neuroleptiques peut augmenter le risque de crises épileptiques.</p> <p>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 en bas âge; ou (4) ont des antécédents de traumatisme crânien.</p> |

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

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été étudiées ou signalées chez les humains.

Interactions médicament-herbe médicinale

Belladone : L'activité anticholinergique des alcaloïdes actifs présents dans la belladone peuvent prédisposer le patient à une activité anticholinergique excessive si la belladone est prise avec XYLAC^{MC}. Une activité anticholinergique excessive peut se manifester par une sécheresse de la bouche, la constipation, la rétention urinaire, la tachycardie, une diminution de la transpiration, la

mydriase, une vision trouble, une température élevée, une faiblesse musculaire et la 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 XYLAC^{MC} est inconnue. La prudence est de mise.

Noix de bétel : Des études de cas ont rapporté 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 procyclidine, mais se sont résolus 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 XYLAC^{MC}, 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 du médicament sur les essais de laboratoire

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

Effets au médicament sur le style de vie

Comme tout autre antipsychotique, XYLAC^{MC} peut altérer les capacités mentales et/ou physiques, surtout durant les premiers jours du traitement. Les patients ambulatoires doivent donc être prévenus à propos de toute activité exigeant une vigilance spéciale (p. ex., la conduite de véhicules ou l'opération de machines) et de l'emploi simultané d'alcool et d'autres déprimeurs du SNC.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Gériatrie : Compte tenu de l'incidence plus élevée de maladies concomitantes (rénales, hépatiques et cardiovasculaires) et de médicaments concomitants chez les personnes âgées, XYLAC^{MC} doit être utilisé avec prudence dans cette population.

Posologie recommandée et modification posologique

XYLAC^{MC} est administré par voie orale, habituellement en dose fractionnées, de 2 à 4 fois par jour. Il faut ajuster la posologie quotidienne selon les besoins du patient, qui se traduisent par la gravité des symptômes et sa réaction antérieure aux antipsychotiques. Une dose initiale de 10 mg 2 fois par jour est recommandée, bien que, chez les patients gravement perturbés, une dose initiale allant jusqu'à un total de 50 mg par jour soit parfois préférable. La dose peut alors être augmentée assez rapidement durant les 7 à 10 premiers jours selon la réaction initiale au médicament, jusqu'à la maîtrise des symptômes psychotiques. L'intervalle thérapeutique

habituel se situe entre 60 et 100 mg par jour. Toutefois, comme c'est le cas avec d'autres antipsychotiques, certains patients réagissent à une dose plus faible tandis que pour d'autres il faut de plus fortes doses pour obtenir un résultat optimal. Une posologie excédant 250 mg par jour est déconseillée. En traitement d'entretien, il faut réduire la posologie à la plus petite dose qui maîtrise les symptômes, et chez bon nombre de patients, 20 à 60 mg par jour suffisent. Les comprimés doivent être pris avec un verre d'eau complet. Le concentré oral devra être mélangé à du jus d'orange ou de pamplemousse peu de temps avant l'administration.

Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose, demander au patient de prendre la dose dès que possible et de poursuivre son traitement habituel. S'il est presque temps de prendre la prochaine dose, demander au patient de sauter la dose oubliée et de prendre la prochaine dose prévue. Aviser le patient de ne pas prendre deux doses de XYLAC^{MC} simultanément pour compenser une dose oubliée.

SURDOSAGE

Les signes et symptômes

Les signes et symptômes d'un surdosage par la XYLAC^{MC} peuvent varier entre une faible dépression du SNC et de l'appareil cardiovasculaire à une hypotension prononcée, une dépression respiratoire et une perte de conscience. Il faut garder à l'esprit qu'il existe des risques de symptômes extrapyramidaux et/ou de crises convulsives.

Des cas d'insuffisance rénale à la suite d'un surdosage de XYLAC^{MC} ont aussi été rapportés.

La prise en charge d'un surdosage

Aucun antidote spécifique n'est connu. Il faudrait donc essentiellement traiter les symptômes de surdosage et utiliser des traitements de soutien. Tout comme une dialyse prolongée, le lavage gastrique peut être utile. Parmi les mesures de soutien additionnelles, notons l'administration d'oxygène et de liquides par voie intraveineuse. À cause de l'action antiémétique de la XYLAC^{MC}, les émétiques d'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. Il faut éviter d'employer des analeptiques, qui peuvent provoquer des convulsions. Il est possible qu'une hypotension grave survienne suite à l'administration du lévartérol ou de la phényléphrine. **NE PAS EMPLOYER L'ÉPINÉPHRINE CAR SON EMPLOI CHEZ UN PATIENT ATTEINT D'UN BLOCAGE ADRÉNERGIQUE PARTIEL PEUT ABAISSER DAVANTAGE LA TENSION ARTÉRIELLE.** Il faut traiter les réactions extrapyramidales graves par des antiparkinsoniens anticholinergiques ou du chlorhydrate de diphenhydramine. Un anticonvulsivant peut également être administré, au besoin.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La loxapine, un antipsychotique de type dibenzoxazépine tricyclique, appartient à une classe chimiquement distincte des phénothiazines, des thioxanthènes et des butyrophénones, et produit, chez diverses espèces animales, une réaction pharmacologique caractéristique de la réaction observée lors de l'emploi de la plupart des antipsychotiques.

La loxapine est un antipsychotique possédant un bon nombre d'actions communes à cette grande classe de médicaments. Il a été démontré que la loxapine est utile dans la maîtrise de la schizophrénie aiguë ou chronique. Comme pour d'autres antipsychotiques, son mode d'action n'a pas été clairement établi, mais il est présumé qu'il modifie la transmission synaptique au niveau sous-cortical du cerveau, entraînant ainsi une forte inhibition de l'activité motrice spontanée.

Il semble que la loxapine agit en réduisant le seuil de décharge des neurones du SNC agissant sur les voies polysynaptiques, particulièrement ceux en formation réticulaire.

Pharmacodynamique

Des signes de sédation sont apparus pendant les 30 minutes suivant l'administration des préparations orales et parentérales chez des volontaires sains. La durée de sédation avec le comprimé peut aller jusqu'à 12 heures, la moyenne étant près de 3 heures. Lors de l'administration de doses multiples par voie orale ou intramusculaire, le début et la durée des effets sédatifs des deux formulations étaient généralement comparables. Après la première dose, la sédation a eu lieu dans la première heure et demie et elle a duré 8 heures. Par la suite, la durée était de 1 à 2 heures et demie.

Le médicament ne semble pas avoir une activité antidépressive ou anticonvulsante, mais semble abaisser le seuil des crises épileptiques. De plus, les patients présentant des antécédents de troubles convulsifs, des crises tonico-clonique généralisées ou grand mal ont été associés avec 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 concentré ou de comprimé entraîne une absorption rapide et presque complète. Il faut prévoir que les taux sériques atteignent un maximum plus élevé et ce un peu plus rapidement après l'administration du concentré oral qu'après l'administration du comprimé. Les concentrations sériques moyennes de loxapine non métabolisée obtenues de 1 à 4 heures après injection intramusculaire de 25 mg étaient environ 2 fois plus élevées que celles obtenues suite à une administration orale équivalente.

Distribution :

Les études animales avec le médicament radioactif indiquent que la loxapine et/ou ses métabolites sont largement distribués dans les tissus du corps atteignant des concentrations plus élevées dans le cerveau, les poumons, le cœur, le foie et le pancréas. Le médicament apparaît dans le liquide céphalorachidien. Aucune donnée chez l'humain n'est disponible. Les études animales indiquent que la loxapine traverse le placenta et qu'elle se distribue dans le lait maternel.

Métabolisme:

La loxapine est rapidement et largement métabolisée dans le foie par des réactions d'hydroxylation aromatique de N-déméthylation et de N-oxydation. Les métabolites majeurs actifs de la loxapine sont le 8-hydroxyloxapine et le 7-hydroxyloxapine; alors que les métabolites inactifs sont le 8-hydroxydesmethylloxapine, 7-hydroxydesmethylloxapine et le loxapine N-oxyde. Des quantités significatives du N-oxyde du hydroxyloxapine sont aussi présentes.

Il a été rapporté que le métabolite majeur qui se retrouve dans le sérum est le 8-hydroxyloxapine; un métabolite actif qui atteint les concentrations maximales de 0.012-0.038 mcg/mL de 2 à 4 heures suivant l'administration orale de la loxapine.

La demi-vie sérique de la loxapine est d'environ 3 heures. Selon des études avec le médicament radiomarké, la courbe d'évolution de la concentration sérique par rapport au temps de tous les produits associés au médicament (loxapine et métabolites) est de nature biphasique, et révèle des demi-vies plus longues, c.-à-d. de 5 heures pour la phase alpha et de 19 heures pour la phase bêta.

Chez les hommes sains, la biodisponibilité systémique de la molécule mère suivant une administration orale de la loxapine était approximativement le tiers de ce qui a été observé suivant une administration intramusculaire d'une dose équivalente; ceci peut être lié au métabolisme de premier passage après une administration orale.

Excrétion :

Cinq métabolites ont été identifiés dans l'urine : loxapine N-oxyde, 8-hydroxyloxapine, 7-hydroxyloxapine, 8-hydroxyamoxapine et 7-hydroxyamoxapine. Les métabolites phénoliques sont excrétés, en majorité, 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 à 70 %) est excrétée dans l'urine.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les comprimés et le concentré oral à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) dans des contenants hermétiquement fermés.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Disponibilité des formes posologiques

Les **comprimés de XYLAC^{MC}** pour administration orale sont disponibles en doses de 2,5, 5, 10, 25 et 50 mg de loxapine sous la forme de sel de succinate. Tous les comprimés sont enrobés d'une pellicule de couleur et ils correspondent aux descriptions suivantes :

2,5 mg : Comprimé rond, biconvexe, pelliculé bleu portant l'inscription "L" au-dessus de "2.5" du côté de la rainure et rien de l'autre côté. Disponible en flacons PE-HD blancs de 100 et 500 comprimés.

5 mg : Comprimé rond, biconvexe, pelliculé jaune portant l'inscription "L" au-dessus de "5" du côté de la rainure et rien de l'autre côté. Disponible en flacons PE-HD blancs de 100 et 500 comprimés.

10 mg : Comprimé rond, biconvexe, pelliculé vert portant l'inscription "L" au-dessus de "10" du côté de la rainure et rien de l'autre côté. Disponible en flacons PE-HD blancs de 100 et 500 comprimés.

25 mg : Comprimé rond, biconvexe, pelliculé rose portant l'inscription "L" au-dessus de "25" du côté de la rainure et rien de l'autre côté. Disponible en flacons PE-HD blancs de 100 et 500 comprimés.

50 mg : Comprimé rond, biconvexe, pelliculé blanc portant l'inscription "L" au-dessus de "50" du côté de la rainure et rien de l'autre côté. Disponible en flacons PE-HD blancs de 100 et 500 comprimés.

Le concentré oral de 25 mg/ml de XYLAC^{MC} contient 25 mg/ml de loxapine sous forme de chlorhydrate de loxapine et il est disponible en solution claire et incolore dans des flacons ovales en verre de 100 ml avec des seringues de 1 ml graduées en fraction de 0,1 ml ou de 3 ml graduées en fraction de 0,5 ml. Il devrait être mélangé à du jus d'orange ou de pamplemousse peu de temps avant l'administration.

Composition :

Chaque **comprimé de 2,5 mg de XYLAC^{MC}** contient 2,5 mg de loxapine sous forme de succinate de loxapine. Les ingrédients non médicinaux sont : AD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, amidon prégélifié, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, polyéthylène glycol, polysorbate 80 et stéarate de magnésium.

Chaque **comprimé de 5 mg de XYLAC^{MC}** contient 5 mg de loxapine sous forme de succinate de loxapine. Les ingrédients non médicinaux sont : AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, AD&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, amidon prégélifié, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane,

hydroxypropylméthylcellulose, lactose, polyéthylèneglycol, polysorbate 80 et stéarate de magnésium.

Chaque **comprimé de 10 mg de XYLAC^{MC}** contient 10 mg de loxapine sous forme de succinate de loxapine. Les ingrédients non médicinaux sont : AD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, AD&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, amidon prégélifié, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, polyéthylèneglycol, polysorbate 80 et stéarate de magnésium.

Chaque **comprimé de 25 mg de XYLAC^{MC}** contient 25 mg de loxapine sous forme de succinate de loxapine. Les ingrédients non médicinaux sont : AD&C rouge n° 27 sur substrat d'aluminium, AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium, amidon prégélifié, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, polyéthylèneglycol, polysorbate 80 et stéarate de magnésium.

Chaque **comprimé de 50 mg de XYLAC^{MC}** contient 50 mg de loxapine sous forme de succinate de loxapine. Les ingrédients non médicinaux sont : amidon prégélifié, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

Le **concentré oral de 25 mg/ml de XYLAC^{MC}** contient 25 mg de loxapine sous forme de chlorhydrate de loxapine par ml. Les ingrédients non médicinaux sont : eau purifiée, hydroxyde de sodium et propylèneglycol.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substances pharmaceutiques

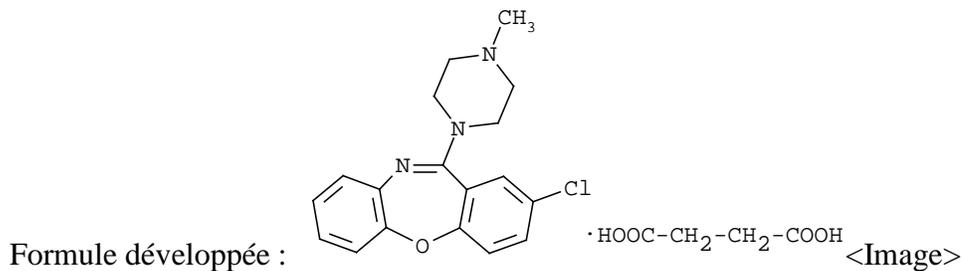
Comprimés de XYLAC^{MC}

Nom propre : Succinate de loxapine (comprimés)

Nom chimique : 2-chloro-11-(4-méthyle-1-pipérazinyle)dibenzo[b,f][1,4]oxazépine succinate (1:1)

Formule moléculaire : C₂₂H₂₄ClN₃O₅

Masse moléculaire : 445,9



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche à jaune, inodore; point de fusion de 150-153 °C. Le pKa de la loxapine sous forme de base est de 6,6.
Solubilité : légèrement soluble dans l'eau et l'alcool.

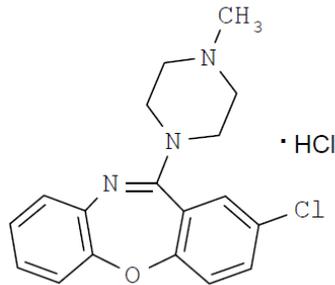
La solution orale de XYLAC^{MC}

Nom propre : Chlorhydrate de loxapine (concentré oral)

Nom chimique : 2-chloro-11-(4-méthyle-1-pipérazinyle) dibenzo[b,f][1,4]oxazépine chlorhydrate

Formule moléculaire : C₁₈H₁₈ClN₃O.HCl

Masse moléculaire : 364.3



Formule développée :

Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche, inodore; point de fusion d'environ 255 °C.

Solubilité : Soluble dans le méthanol (1:20) et dans l'eau (1:10) (1:30 dans l'eau chaude).

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Un essai croisé randomisé avec inversion de traitement a été mené pour comparer la biodisponibilité des comprimés de 10 mg de XYLAC^{MC} versus ceux de 10 mg de LOXAPAC[®] et évaluer les profils pharmacocinétiques de ces deux formulations en condition de jeûne. Un tableau sommaire des résultats comparatifs de la biodisponibilité est présenté à la page suivante.

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| Loxapine (2 x 10 mg, administration d'une dose unique à jeun) De données mesurées Non-corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|--|--|--|--|--|

| Paramètre | Test ^a | Référence ^b | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance 90% |
|---|------------------------|------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| SSC _T [‡] (unités) | 80.02 91.80 (51.6) | 81.23 90.98 (46.9) | 99 | 90-108 |
| SSC _I (unités) | 91.93 104.44 (49.8) | 91.00 100.94 (44.5) | 101 | 92-111 |
| C _{max} (unités) | 21.36 23.47 (42.7) | 21.65 24.32 (51.8) | 99 | - |
| T _{max} ^c (h) | 1.14 (38.1) | 1.24 (28.9) | | |
| T _{1/2} ^c (h) | 6.03 (74.0) | 4.69 (57.6) | | |

^aXYLAC^{MC} (PENDOPHARM, division de Pharmascience inc.)

^bLOXAPAC[®] (Wyeth-Ayerst Canada Inc.)

^c exprimé en moyenne arithmétique (CV%) seulement

Un essai croisé randomisé avec inversion de traitement a été mené pour les mêmes objectifs et sous les mêmes conditions (jeûne) avec des comprimés de 25 mg de XYLAC^{MC} *versus* ceux de 25 mg de LOXAPAC[®]. Le tableau sommaire pour cette force suit celui présenté pour les comprimés de 10 mg.

| |
|--|
| Loxapine (1 x 25 mg, administration d'une dose unique à jeun) De données mesurées Non-corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) |
|--|

| Paramètre | Test^a | Référence^b | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance 90% |
|---|--------------------------|------------------------------|--|------------------------------------|
| SSC _T [‡] (unités) | 128.47 143.47 (44.15) | 121.70 137.78 (46.81) | 105.56 | 97.27-114.55 |
| SSC _I (unités) | 136.83 151.28 (42.66) | 130.32 145.63 (44.87) | 104.20 | 97.31-113.28 |
| C _{max} (unités) | 31.02 34.79 (44.35) | 29.77 33.70 (45.79) | 104.20 | -91.28-118.91 |
| T _{max} ^c (h) | 1.12 (0.34) | 1.13 (0.42) | | |
| T _{1/2} ^c (h) | 4.25 (1.28) | 4.03 (1.14) | | |

^aXYLAC^{MC} (PENDOPHARM, division de Pharmascience inc.)

^bLOXAPAC[®] (Wyeth-Ayerst Canada Inc.)

^c exprimé en moyenne arithmétique (CV%) seulement

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Animale

Chez diverses espèces animales, la plupart des actions de la loxapine sont caractéristiques de celles observées lors de l'emploi de la plupart des antipsychotiques. L'administration de la loxapine résulte en une inhibition prononcée de l'activité motrice spontanée. La loxapine a démontré une action cataleptique importante et elle est fortement antagoniste aux activités stéréotypées de la D-amphétamine et de l'apomorphine. La loxapine protège aussi les souris contre les actions létales de la D-amphétamine à faibles doses et inhibe totalement l'action émétique de l'apomorphine chez les chiens à des doses de 0,125 à 2,0 mg/kg lorsqu'administrée intrapéritonéalement. De plus, la loxapine a démontré un effet inhibiteur du réflexe conditionné d'évitement. Chez des lapins et des chats éveillés avec des électrodes implantés de façon chronique, la loxapine a produit des ondes lentes et de grande amplitude dans le cortex cérébral, de même que l'apparition de pointes synchronisées dans l'ensemble des dérivations. La loxapine n'a pas de propriétés anticonvulsivantes ; au contraire, les électrocardiogrammes (ECGs) démontrent que 5 mg/kg de loxapine initient les profils de crise électrogénique et la dépression électrique postcritique. Il y a une tendance de dissociation entre l'ECG cortical et l'ECG de l'hippocampe, un phénomène qui n'est pas habituellement observé avec les médicaments antipsychotiques.

La loxapine agit comme un stimulateur de l'amygdale et le l'hippocampe chez ces même modèles animales et n'inhibe pas les décharges lors des crises dans ces régions. Il est postulé que ceci se produit via l'inhibition des mécanismes opérationnels normaux d'inhibition de ces régions du cerveau. La loxapine a démontré un effet d'inhibition sur la réponse d'éveil de la région postérieure de l'hypothalamus lorsque le locus est stimulé et elle a montré un effet similaire mais moins prononcé sur la formation réticulaire ascendante du mésencéphale.

La loxapine a facilité les potentiels de réflexe spinal polysynaptique et elle a eut un effet similaire sur la région de réception sensorielle sous-corticale observé chez un modèle de chat particulier.

L'administration de la loxapine à des doses réduisant de façon significative l'activité motrice chez la souris a démontré une diminution de la concentration totale de dopamine dans le cerveau, mais n'a pas affecté les niveaux de norépinéphrine et n'a démontré aucun effet sur les niveaux de 5-hydroxytryptamine.

Les effets cardiovasculaires de la loxapine, tels l'hypotension et les changements d'ECG, et les effets respiratoires sont légers à modérés et sont transitoires dans les limites des doses thérapeutiques. Aucun effet adrénolytique ou de type atropine notable n'a été observé chez le chat ou le lapin anesthésié. Lorsque la loxapine est administrée seule, un effet diurétique modéré a été observé.

La loxapine a produit une diminution de l'effet vasopresseur de l'épinéphrine et de la phényléthylamine, mais pas celui de la norépinéphrine ou l'angiotensine ni celui de la réponse dépressive de l'isoprotérénol.

La chlorpromazine et le diazépam ont un effet synergique avec la loxapine comme déprimeurs de l'activité locomotrice ; le diazépam ayant l'effet le plus prononcé. Il faut aussi noter l'amplification de la durée de l'effet d'hypnose avec le pentobarbital, l'éthanol et le méprobamate. Aucun effet apparent sur les actions anticonvulsivantes de la diphénylhydantoïne n'a été observé avec la loxapine et aucune interaction apparente avec l'imipramine.

Pharmacocinétique : l'absorption est quasi complète suite à l'administration par voie orale du succinate de loxapine. Le maximum de la concentration sérique de la radioactivité totale se produit 2 heures après l'administration de la loxapine radiomarquée. Au cours d'études chez les animaux, la loxapine radiomarquée au tritium a été rapidement éliminée du plasma, la distribution préférentielle étant au niveau des poumons, du cerveau, du pancréas, de la rate, du cœur, des reins et du foie. La concentration hépatique est constituée majoritairement de la loxapine métabolisée.

Le début de l'effet pharmacologique est habituellement apparent de 15 à 30 minutes après l'administration par voie orale, intramusculaire, intraveineuse ou sous-cutanée chez le rat, après l'administration par voie orale, intramusculaire et intrapéritonéale chez le chien et le singe, et après administration intrapéritonéale chez le chat. L'effet maximal était généralement atteint de 1 à 3 heures et la durée d'action variait entre 4 et 6 heures. La durée d'action était prolongée avec des doses plus élevées.

La loxapine est considérablement métabolisée chez les animaux et chez l'humain et est éliminée dans l'urine et les fèces. Il semble y avoir 3 réactions, autre que la conjugaison du phénol, impliquées dans le métabolisme de la loxapine : l'hydroxylation aromatique, la N-oxydation et la N-déméthylation. La loxapine non métabolisée n'a pas été éliminée dans les urines ou les fèces, même si les métabolites sous forme de conjuguée sont majoritairement éliminés dans l'urine et ceux sous forme non conjuguée dans les fèces.

Chez les rats, 86 % à 96 % des doses de loxapine radiomarquée administrées par voie orale ont été éliminées dans l'urine et les fèces. Chez les chiens, 92 % à 104 % ont été éliminées de la même façon. Approximativement la moitié du médicament est éliminé dans les premières 24 heures.

TOXICOLOGIE

Les doses létales médianes aiguës de la loxapine administrées par voie orale chez les souris et les rats sont de 65 et de 40 mg/kg, respectivement. La dose létale médiane de la loxapine administrée par voie intraveineuse aux souris est de 17,4 mg/kg. Chez les chiens, des doses uniques de 5 à 10 mg/kg administrées par voie orale ont induit une diminution de l'activité locomotrice, la catatonie et la sédation. Les signes extrapyramidaux apparaissent avec une sévérité accrue aux doses de 20 à 50 mg/kg. Les doses de 60 mg/kg causent des signes avant-coureurs de convulsions, des doses plus élevées (90 à 120 mg/kg) causent des convulsions et la mort.

Au cours d'études de toxicité aiguë chez les rats traités avec de la loxapine (0,23 à 5,57 mg/kg/jour) s'étalant sur une période de 19 mois, les signes de toxicité majeurs observés étaient une réduction de l'apport en nourriture et en eau et une diminution de la prise de poids. Il n'y a eu aucune observation clinique ou post-mortem significative reliée avec la loxapine. Chez des chiens traités avec une dose quotidienne de 1 à 30 mg/kg de loxapine durant une période d'un an, les observations cliniques les plus importantes étaient la sédation, le myosis et la ptôse. Il n'y a eu aucune observation reliée avec le traitement pour ces espèces.

L'effet de la loxapine jusqu'à des doses de 1,7 mg/kg/jour sur la fertilité et les performances de reproduction chez les rats consiste en une réduction de la consommation de nourriture et une augmentation du poids chez les mâles et femelles traités durant la période précédant l'accouplement, une réduction dans le pourcentage de couples s'accouplant et aux doses élevées, l'absence de coït. L'examen de frottis vaginal durant l'accouplement a démontré que les rates qui ne s'étaient pas accouplées étaient en dioestrus continu. L'accouplement des mâles traités avec des femelles non traitées n'a pas démontré d'effet négatif sur la fertilité des mâles.

L'administration de loxapine (1 à 12 mg/kg/jour) par voie orale à des souris et des rates gravides durant la période d'organogénèse a produit une augmentation des résorptions de fœtus. Aucun potentiel tératogénique n'a été démontré.

L'administration de loxapine à des doses allant jusqu'à 1,86 mg/kg/jour chez la rate à partir du 16^e jour de gestation jusqu'au sevrage a mené à des complications durant la parturition chez certaines rates, à l'augmentation de mortalité néonatale et à un retard de croissance généralisé de la descendance caractérisé par une réduction de leur poids, un retard de développement des reins et une ossification squelettique retardée. L'administration de chlorpromazine a produit des résultats similaires. Le développement des reins et du squelette et le poids des rats survivants des rates traitées avec de la loxapine étaient comparables au groupe témoin dès la moitié de la période de lactation.

L'administration de loxapine par voie orale chez le lapin à des doses allant jusqu'à 0,8 mg/kg/jour 10 jours avant l'accouplement et durant 3 cycles de reproduction n'a produit aucun changement au niveau de la fertilité, de la reproduction ou de la lactation et n'a pas affecté le développement embryonnaire ou fœtal.

Au cours d'une étude de tératologie chez des lapines blanches de Nouvelle-Zélande, aucun effet embryotoxique ou foetotoxique pouvant être attribué au traitement n'a été observé chez les fœtus

des lapines traités à des dose de loxapine (base) de 2,5, de 5 et de 10 mg/kg/jour (1,25, 2,5 et 5 mg/kg 2 fois par jour) par voie intramusculaire du 6^e au 18^e jour de gestation. Chez les animaux traités par voie orale avec 10 mg/kg/jour (5 mg/kg (base) 2 fois par jour) de succinate de loxapine, 2 fœtus avec des malformations multiples provenant de portées différentes avaient de l'exencéphalie et 3 fœtus d'une troisième portée avaient de l'hydrocéphalie interne.

Au cours d'une étude tératogène chez le chien Beagle, des doses de 5 à 10 mg/kg/jour (2,5 ou 5 mg/kg 2 fois par jour) de loxapine par voie intramusculaire ou de 10 mg/kg par jour (5 mg/kg 2 fois par jour) par voie orale ont été administrées du 14^e au 38^e jour de gestation. La survie postnatale de ces portées était notablement réduite pour tous les groupes traités au cours de la première semaine suivant la mise bas. Aucun effet tératogène relié au traitement n'a été démontré.

Au cours d'une étude de tératologie avec le succinate de loxapine, des doses orale allant jusqu'à 10 mg/kg/jour ont été administrées à des lapines brunes du 6^e au 18^e jour de gestation et à des chiennes Beagle du 18^e au 39^e jour de gestation. Aucun effet tératogénique, embryotoxique ou foetotoxique n'ont été observé dans la descendance des animaux traités pouvant être attribué au traitement avec le succinate de loxapine.

RÉFÉRENCES

1. 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.
 2. Asper H, Bagliolini 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.
 3. Ayd FJ. An Appraisal of Loxapine Succinate. *International drug therapy newsletter (Ayd Medical Communications, Baltimore, MD).* 1976;11:25-8.
 4. Bishop MP and Gallant DM. Loxapine: a controlled evaluation in chronic schizophrenic patients. *Curr Therap Res.* 1970;12:594-97.
 5. Boissier J-R and Simon P. Etude pharmacologique prévisionnelle de deux neuroleptiques appartenant à une série chimique nouvelle. *Thérapie.* 1966;XXI:1491-96.
 6. 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.
 7. 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.
 8. Fruensgaard K and Jensen K. Treatment of acute psychotic patients with loxapine parenterally. *Curr Therap Res.* 1976;19:164-69.
 9. 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.
 10. Gershon S, Hekimian LJ, Burdock EI and Kim SS. Antipsychotic properties of loxapine succinate. *Curr Therap Res.* 1970;12:280-85.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Latimer CN. Neuropharmacologic Evaluation of Oxilapine, A potent psychoactive agent. *J Pharmacol Exp Ther.* 1969;166:151-62.
-

14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Simpson GM, Cooper TB, Lee JH and Young MA. Clinical and plasma level characteristics of intramuscular and oral loxapine. *Psychopharmacology.* 1978;56:225-32.
 19. 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.
 20. Tam CW, Olin BR and Ruiz AE. Loxapine-associated rhabdomyolysis and acute renal failure. *Arch Intern Med.* 1980;140:975-76.
 21. Ucer E and Casey P. Effectiveness of loxapine succinate in acutely ill schizophrenic outpatients. *Curr Therap Res.* 1979;25:144-49.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Amdisen A: Lithium and drug interactions. *Drugs.* 1982;24:133-139.
 25. 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.
 26. Goldney RD and Spence ND: Safety of the combination of lithium and neuroleptic drugs. *Am J Psychiatry.* 1986;143:882-884.
 27. Collins DM, Gidal BE and Pitterle ME: Potential interaction between carbamazepine and loxapine: Case report and retrospective review. *Ann Pharmacother.* 1993;27:1180-1183.
-

28. Howard JE. Severe psychosis and the adrenal androgens. *Integr Physiol Behav Sci.* 1992;27:209-215.
 29. 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.
 30. Deahl M. Betel nut-induced extrapyramidal syndrome: an unusual drug interaction. *Movement Disord.* 1989;4(4):330-333.
 31. Tollefson G, Lesar T. Nonketotic hyperglycemia associated with loxapine and amoxapine: case report. *J Clin Psychiatry.* 1983;44:347-348.
 32. Tam CW, Olin BR, Ruiz AE. Loxapine-associated rhabdomyolysis and acute renal failure. *Arch Intern Med.* 1980;140:975-976.
 33. Sperry L, Hudson B, Chan CH. Loxapine abuse. *N Engl J Med.* 1984;310:598.
-

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR**

PrXYLAC^{MC}

Comprimés de succinate de loxapine
Solution de chlorhydrate de loxapine

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée lorsque XYLAC^{MC} a été approuvé pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent feuillet n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements au sujet de XYLAC^{MC}. Communiquez avec votre médecin ou un pharmacien si vous avez des questions au sujet de ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

XYLAC^{MC} est utilisé pour aider à soulager les symptômes de la schizophrénie.

Les effets de ce médicament :

XYLAC^{MC} est un médicament antipsychotique qui affecte les substances chimiques (neurotransmetteurs) dans le cerveau qui permettent la communication entre les cellules nerveuses. Ces substances chimiques sont la dopamine et la sérotonine. Le fonctionnement exact de XYLAC^{MC} est inconnu. Toutefois, il semble rétablir l'équilibre entre la dopamine et la sérotonine.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament:

Vous ne devez pas utiliser XYLAC^{MC} si vous :

- Êtes allergique à la loxapine, à l'un des ingrédients de XYLAC^{MC} ou des composants du contenant, ou aux phénothiazines.
- Souffrez d'une affection médicale connue sous le nom de phéochromocytome (une tumeur de la glande surrénale).
- Souffrez d'un grave trouble cardiaque ou des vaisseaux sanguins.
- Présentez un problème rénal grave.
- Avez eu des lésions cérébrales.
- Avez une maladie du foie.
- Avez une anomalie des cellules sanguines telle que l'anémie, une faible numération des globules blancs ou plaquettaire.
- Présentez de la somnolence, une respiration lente ou un pouls faible.
- Présentez une diminution de la vigilance causée par la prise de certains médicaments ou l'alcool.
- Allez recevoir une anesthésie dans la colonne vertébrale ou locale (par exemple, un bras, une jambe ou la partie inférieure de votre corps).
- Présentez un collapsus circulatoire.

L'ingrédient médicamenteux est :

Comprimé : Loxapine 2,5, 5, 10, 25 et 50 mg par comprimé (sous forme de succinate de loxapine).

Concentré oral : Loxapine à 25 mg/mL (sous forme de chlorhydrate de loxapine).

Les ingrédients non médicamenteux sont :

Comprimés de XYLAC^{MC} : Amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodium, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose polyéthylène glycol, stéarate de magnésium.

Ingrédients additionnels :

Les comprimés de 2,5 mg contiennent également du AD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, du AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, et du polysorbate 80.

Les comprimés de 5 mg contiennent également du AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, AD&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium et du polysorbate 80.

Les comprimés de 10 mg contiennent également du AD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, du AD&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium et du polysorbate 80.

Les comprimés de 25 mg contiennent également du AD&C rouge n° 27 sur substrat d'aluminium, du AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium et du polysorbate 80.

Les comprimés de 50 mg contiennent également de l'hydroxypropylcellulose.

Le concentré oral contient de l'eau purifiée, de l'hydroxyde de sodium, et du propylène glycol.

Les formes posologiques sont :

Comprimés : 2,5, 5, 10, 25 et 50 mg
Concentré oral : 25 mg/mL

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes
Des études portant sur divers médicaments du groupe auquel appartient XYLAC^{MC}, lorsqu'ils sont utilisés chez des patients âgés atteints de démence, ont été associées à une augmentation du taux de mortalité. XYLAC^{MC} n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence.

Avant d'utiliser XYLAC^{MC}, consultez votre médecin ou pharmacien si :

- Vous avez une maladie cardiaque, le glaucome ou une hypertrophie de la prostate.
- Vous avez des facteurs de risque de développement de caillots sanguins tels que des antécédents familiaux

de caillots sanguins, un âge supérieur à 65 ans, le tabagisme, l'obésité, une intervention chirurgicale majeure et récente (comme le remplacement de la hanche ou du genou), l'immobilité due à un voyage en avion ou une autre raison, ou la prise de contraceptifs oraux (« la pilule »).

- Vous êtes dépendant de l'alcool. Vous ne devez pas prendre XYLAC^{MC} si vous êtes sous l'effet de l'alcool.
- Vous êtes enceinte. XYLAC^{MC} ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si votre médecin estime que les avantages pour vous l'emportent nettement sur les risques potentiels pour le fœtus.
- Vous prenez des barbituriques, analgésiques, narcotiques, antihistaminiques ou d'autres médicaments qui vous rendent somnolent.
- Vous êtes allergique à ce médicament ou à ses ingrédients.
- Vous avez ou avez déjà eu une perte de connaissance ou une crise épileptique.
- Vous allaitez.
- Vous avez de la difficulté à uriner.
- Vous avez des antécédents de cancer du sein.

XYLAC^{MC} peut altérer les capacités mentales et/ou physiques nécessaires pour effectuer des tâches potentiellement dangereuses comme conduire une voiture ou utiliser des machines, en particulier pendant les premiers jours du traitement. Vous devez être prudent lors de l'exécution de tâches potentiellement dangereuses.

Effets sur les nouveau-nés :

Dans certains cas, les bébés nés de mères ayant pris XYLAC^{MC} pendant la grossesse ont manifesté des symptômes graves qui ont nécessité l'hospitalisation de ces nouveau-nés. Parfois, les symptômes peuvent disparaître d'eux-mêmes. Soyez prêt à obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence pour votre nouveau-né si celui-ci a de la difficulté à respirer, est trop somnolent, présente une raideur musculaire ou des muscles flasques (comme une poupée en tissu), tremble ou a de la difficulté à manger.

Les personnes qui prennent XYLAC^{MC} sont mises en garde :

- Contre l'exposition à la chaleur extrême.
- Que les médicaments comme XYLAC^{MC} augmentent la toxicité de certains types d'insecticides (insecticides « organophosphorés »), y compris les insecticides pour l'agriculture, le traitement des animaux (contrôle des puces et des tiques) et pour le contrôle des organismes nuisibles dans la maison et le jardin. Soyez prudent si vous devez utiliser ces produits pendant que vous prenez XYLAC^{MC}.

Si vous présentez l'une de ces autres affections, vous aurez peut-être besoin d'un ajustement posologique ou de subir des tests spéciaux pour pouvoir utiliser XYLAC^{MC} en toute sécurité.

XYLAC^{MC} peut contribuer aux effets de l'alcool. Vous devez éviter de consommer des boissons alcoolisées pendant un traitement par XYLAC^{MC}.

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

Avant d'utiliser XYLAC^{MC}, informez votre médecin si vous utilisez régulièrement d'autres médicaments qui vous rendent somnolent (comme les médicaments contre le rhume ou les allergies, les analgésiques narcotiques, les somnifères, les relaxants musculaires, et les médicaments contre les crises épileptiques, la dépression ou l'anxiété). Vous ne devez pas prendre XYLAC^{MC} si vous éprouvez de la somnolence provoquée par d'autres médicaments.

Les médicaments qui peuvent interagir avec XYLAC^{MC} comprennent : anxiolytiques, antidépresseurs, relaxants musculaires, médicaments antiépileptiques, médicaments contre l'hypertension, cabergoline, métrizamide, guanéthidine, guanadrel, grépaflaxacine, sparflaxacine, lithium, cisapride, médicaments semblables à l'atropine, analgésiques narcotiques (p. ex., la codéine), médicaments utilisés pour faciliter le sommeil, antihistaminiques qui provoquent la somnolence (p. ex., la diphenhydramine), d'autres médicaments qui peuvent vous rendre somnolent, déhydroépiandrostérone, métoprolamide, et zotépine. De nombreux produits contre la toux et le rhume contiennent des ingrédients qui peuvent contribuer à l'effet de somnolence. Avant d'utiliser des médicaments contre la toux et le rhume, informez-vous auprès de votre médecin ou pharmacien au sujet de l'utilisation sécuritaire de ces produits. Ne commencez pas ou n'arrêtez pas de prendre un médicament sans avoir obtenu l'approbation de votre médecin ou pharmacien.

Cette liste n'est pas exhaustive, et d'autres médicaments pourraient interagir avec XYLAC^{MC}.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez ce médicament par la bouche exactement comme prescrit. Durant les premiers jours, votre médecin pourrait augmenter progressivement la dose pour permettre à votre corps de s'adapter au médicament. Ne prenez pas le médicament plus souvent ni augmentez la dose sans consulter votre médecin. Votre état ne s'améliorera pas plus vite, mais le risque d'effets secondaires graves augmentera. N'arrêtez pas de prendre ce médicament soudainement sans avoir obtenu l'approbation de votre médecin.

Votre médecin décidera quelle dose vous convient le mieux.

Dose habituelle :

XYLAC^{MC} n'est pas recommandé pour :

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

Prenez une dose, deux à quatre fois par jour selon les indications de votre médecin.

Comprimés : Prenez les comprimés avec un verre d'eau complet.

Concentré oral : Mélangez le concentré oral avec du jus d'orange ou de pamplemousse peu de temps avant l'administration.

Surdose :

En cas de surdose, communiquez avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou un centre antipoison régional immédiatement, même si vous n'avez pas de symptômes.

Les symptômes d'une surdose peuvent inclure l'agitation et la confusion, la somnolence, les étourdissements, la raideur musculaire ou les spasmes musculaires, l'augmentation de la salivation, une difficulté à avaler, la faiblesse, la perte d'équilibre ou de coordination, un pouls faible, un ralentissement du rythme cardiaque, une respiration faible ou peu profonde, l'évanouissement, ou une crise épileptique (convulsions).

Dose oubliée :

Prenez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez. S'il est presque temps de prendre votre prochaine dose, attendez jusqu'à ce moment-là pour prendre le médicament et sautez la dose oubliée. Ne doublez pas votre dose pour compenser la dose oubliée.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme les autres médicaments, XYLAC^{MC} peut causer certains effets secondaires. Ces effets secondaires peuvent être mineurs et temporaires. D'autres, cependant, peuvent être graves et nécessiter des soins médicaux.

Les effets secondaires peuvent inclure : la transpiration, l'incontinence urinaire ou une difficulté à uriner, une constipation grave, des étourdissements, la somnolence, la bouche sèche, la congestion nasale, la nausée et les vomissements, les maux de tête, des changements menstruels, des changements dans la libido, le gonflement des seins et la production de lait chez les hommes et les femmes, des

changements de poids, une vision trouble, des démangeaisons, une peau squameuse, l'insomnie, la faiblesse et des ecchymoses ou saignements inhabituels.

Si certains de ces symptômes vous affectent gravement, dites-le à votre médecin.

Votre médecin doit vérifier votre poids corporel avant de commencer l'administration de XYLAC^{MC} et continuer à le surveiller pendant toute la durée de votre traitement.

Votre médecin doit effectuer des analyses sanguines avant de commencer l'administration de XYLAC^{MC} afin de surveiller votre glycémie ainsi que le nombre de globules blancs qui combattent les infections. Votre médecin doit continuer à surveiller votre sang pendant toute la durée de votre traitement.

Si vous avez des taux élevés de prolactine (mesurée à l'aide d'une analyse de sang) et une affection appelée hypogonadisme, vous pourriez présenter un risque accru de subir une fracture due à l'ostéoporose. Cela se produit aussi bien chez les hommes que chez les femmes.

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE | | | | |
|--|--|---|-------------------|---|
| Symptôme/effet | | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence |
| | | En cas d'effet grave | Dans tous les cas | |
| Fréquence inconnue | Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer | | | ✓ |
| | Syndrome neuroleptique malin : tout groupe de symptômes qui peuvent inclure une fièvre élevée, des sueurs, une raideur musculaire, un rythme cardiaque rapide, une respiration rapide, la confusion, la somnolence ou l'agitation | | | ✓ |
| | Symptômes extrapyramidaux : raideur musculaire, spasmes dans le corps, roulement des yeux vers le haut, exagération | | | ✓ |

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

| Symptôme/effet | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence |
|---|---|-------------------|---|
| | En cas d'effet grave | Dans tous les cas | |
| des réflexes, production de bave, difficulté à se déplacer de la manière et au moment où vous le voulez. | | | |
| Rythme cardiaque rapide ou irrégulier | | ✓ | |
| Crises épileptiques | | | ✓ |
| Caillots sanguins : gonflement, douleur et rougeur dans un bras ou une jambe qui peut être chaud au toucher. Vous pourriez développer une douleur soudaine à la poitrine, une difficulté à respirer et des palpitations cardiaques | | ✓ | |
| Érection du pénis douloureuse et de longue durée (durée supérieure à quatre heures) | | | ✓ |
| Dyskinésie tardive : mouvements incontrôlables ou tics du corps, du visage, des yeux ou de la langue, en étirant le cou et le corps | | ✓ | |
| Hypotension artérielle : sensations ébrieuses ou sensation d'évanouissement, en particulier lorsqu'on se lève d'une position couchée ou assise | | ✓ | |
| Hypertension artérielle : maux de tête, troubles de la vision, nausées et vomissements | | ✓ | |
| Baisse de la transpiration | | ✓ | |
| Jaunisse : jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée | | ✓ | |
| Infection respiratoire : fièvre, symptômes | | ✓ | |

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

| Symptôme/effet | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence |
|---|---|-------------------|---|
| | En cas d'effet grave | Dans tous les cas | |
| pseudogrippaux, toux, respiration difficile ou rapide | | | |
| Apparition ou aggravation de la constipation | | ✓ | |
| Akathisie : sensation d'agitation, incapacité à rester immobile | | ✓ | |
| Changements au niveau de la vue : vision trouble, glaucome ou autre trouble oculaire | | ✓ | |
| Hyperglycémie : miction, soif et faim fréquentes | ✓ | | |
| Sentiments de dépression, d'anxiété ou d'agressivité | ✓ | | |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu lors de la prise de XYLAC^{MC}, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver les comprimés et le concentré oral de XYLAC^{MC} à la température ambiante (15 °C à 30 °C) dans des contenants hermétiquement fermés.

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur le flacon.

Gardez ce médicament et tous les autres médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

**SIGNALEMENT D'EFFETS SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS**

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

- En ligne, à <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>
- 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 ou
 - 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 et 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 : Si vous désirez obtenir de plus amples renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, prière de communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne aucun conseil médical.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit rédigés pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, PENDOPHARM, une division de Pharmascience Inc., au : 1-888-550-6060.

Ce feuillet a été rédigé par PENDOPHARM, une division de Pharmascience Inc.

Dernière révision : 15 mai 2012.