

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **XYLAC**^{MC}

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

USP

Antipsychotique

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

Date de révision :
26 janvier 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 243159

^{MC} Marque de commerce de Pharmascience inc.

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières.....	12
7.1.1 Femmes enceintes.....	12
7.1.2 Allaitement.....	12
7.1.3 Enfants.....	12
7.1.4 Personnes âgées.....	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	14
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché.....	15
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
9.3 Interactions médicament-comportement.....	16
9.4 Interactions médicament-médicament.....	16

9.5	Interactions médicament-aliment.....	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	19
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	20
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	20
10.1	Mode d'action.....	20
10.2	Pharmacodynamie.....	20
10.3	Pharmacocinétique.....	20
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	21
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES.....	22
12	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	22
14	ESSAIS CLINIQUES.....	23
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	23
15	MICROBIOLOGIE.....	24
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	24
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	27

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

XYLAC (comprimés de succinate de loxapine) est indiqué dans la gestion des manifestations de la schizophrénie.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les patients âgés atteints de démence traités avec des antipsychotiques atypiques courent un risque de décès accru par rapport au placebo. XYLAC n'est pas indiqué pour le traitement des patients âgés atteints de démence. (Voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées.)

2 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 ou composants de l'emballage. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE ».
- 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.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

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. 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). Des études observationnelles suggèrent que, tout comme les médicaments antipsychotiques atypiques, le traitement par les antipsychotiques conventionnels peut augmenter la mortalité. (Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées, Patients gériatriques atteints de démence.)

XYLAC n'est pas indiqué pour le traitement des patients âgés atteints de démence.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adulte

XYLAC 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.

Ajustements posologiques pour les populations spéciales

Personnes âgées

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

Enfants

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour les patients de moins de 18 ans (voir 1 INDICATIONS).

4.4 Administration

Les comprimés doivent être pris avec un grand verre d'eau.

4.5 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 simultanément pour compenser une dose oubliée.

5 SURDOSAGE

Les signes et symptômes : Les signes et symptômes d'un surdosage par la XYLAC 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 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, 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 lévartéréinol 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.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux*
Orale	Comprimé : 2.5 mg	Amidon pré-gélifié, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxy-propylméthylcellulose, lactose, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium,

		AD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, polysorbate 80.
Orale	Comprimé : 5 mg	Amidon prégélifié, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titanium, hydroxy-propylméthylcellulose, lactose, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium, AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, AD&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, polysorbate 80.
Orale	Comprimé : 10 mg	Amidon prégélifié, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titanium, hydroxy-propylméthylcellulose, lactose, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium, AD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, AD&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, polysorbate 80.
Orale	Comprimé : 25 mg	Amidon prégélifié, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titanium, hydroxy-propylméthylcellulose, lactose, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium, AD&C rouge n° 27 sur substrat d'aluminium, AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium, polysorbate 80.
Orale	Comprimé : 50 mg	Amidon prégélifié, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titanium, hydroxy-propylméthylcellulose, lactose, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium, hydroxypropylcellulose.

* Y compris les composants des solutions de revêtement

Les comprimés de XYLAC 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 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.

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 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 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.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter « ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » de la section 3.

Généralités

Régulation de la température corporelle: la perturbation de la capacité du corps à réduire la température corporelle centrale a été attribuée à des agents antipsychotiques. Il est conseillé de faire preuve de prudence lors de la prescription de XYLAC à des patients qui subiront des affections susceptibles de contribuer à une élévation de la température corporelle centrale, par exemple, exercice intense, exposition à une chaleur extrême, traitement concomitant avec une activité anticholinergique ou sujet à une déshydratation.

Chutes: Une somnolence, une hypotension orthostatique, une instabilité motrice et sensorielle ont été rapportées avec l'utilisation d'antipsychotiques, ce qui peut entraîner des chutes et, par conséquent, des fractures ou d'autres blessures liées aux chutes. Pour les patients, en particulier les personnes âgées, souffrant de maladies, d'affections ou de médicaments susceptibles d'exacerber ces effets, évaluer le risque de chutes lors de l'instauration d'un traitement antipsychotique et de manière récurrente pour les patients sous traitement antipsychotique à long terme.

Cardiovasculaire

Il faut employer XYLAC 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.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Effet potentiel sur les performances cognitives et motrices: les antipsychotiques, y compris XYLAC, peuvent altérer le jugement, la pensée ou la motricité et peuvent avoir des effets visuels (p. Ex. Vision floue), en particulier au début du traitement. Les patients doivent être avertis de la réalisation d'activités nécessitant une vigilance mentale, telles que l'utilisation de machines dangereuses ou la conduite d'un véhicule à moteur, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que le traitement par XYLAC ne les affecte pas. Les patients doivent également être avertis de l'utilisation concomitante d'alcool et d'autres déprimeurs du SNC (voir aussi 9 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES).

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'oncogénèse 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.

Gain de poids : Un gain de poids a été observé avec l'utilisation d'antipsychotiques atypiques. Une surveillance clinique régulière du poids est recommandée.

Dyslipidémie : des altérations indésirables des lipides ont été observées chez des patients traités par des antipsychotiques atypiques.

Gastro-intestinal

Constipation sévère : les patients doivent être informés du risque de constipation sévère pendant le traitement par XYLAC et doivent informer leur médecin en cas d'apparition ou d'aggravation de la constipation, car ils peuvent avoir besoin de laxatifs.

Effet anti-émétique : XYLAC a un effet anti-émétique chez les animaux. Étant donné que cet effet peut également survenir chez l'homme, XYLAC peut masquer les signes de surdosage de médicaments toxiques et masquer des conditions telles que l'obstruction intestinale, le syndrome de Reye et une tumeur cérébrale.

Dysphagie : la dysmotilité œsophagienne et l'aspiration ont été associées à l'utilisation de médicaments antipsychotiques. La pneumonie par aspiration est une cause fréquente de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de démence d'Alzheimer avancée. XYLAC et les autres antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients à risque de pneumonie par aspiration.

Génito-urinaire

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

Rétention urinaire : En raison d'une possible action anticholinergique, le médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une tendance à la rétention urinaire, en particulier lors de l'administration concomitante d'un médicament de type anticholinergique anti-Parkinson.

Hématologique

Des cas de neutropénie, de granulocytopenie et d'agranulocytopenie ont été rapportés suite à l'usage des antipsychotiques. Il est donc recommandé d'effectuer des analyses sanguines avec numération globulaire avant de débuter le traitement avec XYLAC; ensuite périodiquement tout au long du traitement.

Thromboembolie veineuse (TEV) : La TEV, y compris une embolie pulmonaire fatale, a été signalée avec des antipsychotiques, y compris XYLAC, dans des études de cas ou des études observationnelles. Lors de la prescription de XYLAC, 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 maladie hépatique d'une gravité importante n'est pas recommandé (voir aussi 2 CONTRE-INDICATIONS).

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 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 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, l'arrêt du médicament devrait être considéré. Toutefois, chez certains patients, le traitement par XYLAC 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, myoglobulinurie (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 récives ont été rapportés.

Crises d'épilepsie : Il faut employer XYLAC 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.

Maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy : les médecins doivent peser les risques par rapport aux bénéfices lors de la prescription d'antipsychotiques, y compris XYLAC, à des patients atteints de la maladie de Parkinson ou de démence à corps de Lewy (DLB), car les deux groupes peuvent présenter un risque accru de syndrome malin des neuroleptiques comme ainsi qu'une sensibilité accrue aux médicaments antipsychotiques. La manifestation de cette sensibilité accrue peut inclure une confusion, une obtundation, une instabilité posturale avec des chutes fréquentes, en plus des symptômes extrapyramidaux.

Ophthalmologique

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

Déficience mentale : Étant donné que XYLAC 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.

Suicide : La possibilité de suicide ou de tentative de suicide est inhérente à la psychose et, par conséquent, une surveillance étroite et une prise en charge clinique appropriée des patients à haut risque doivent accompagner la pharmacothérapie.

Rénal

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Effets tératogènes : L'innocuité de l'emploi de XYLAC durant la grossesse n'a pas été étudiée. XYLAC 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) 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.

L'effet de XYLAC sur le travail et l'accouchement chez l'homme est inconnu.

7.1.2 Allaitement

L'innocuité de l'emploi de XYLAC 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 traverse le placenta et qu'il se distribue dans le lait. XYLAC 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.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

L'innocuité et l'efficacité de XYLAC 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 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.

Utilisation chez les patients gériatriques atteints de démence

Mortalité globale

Dans une méta-analyse de 13 essais cliniques contrôlés, les patients âgés atteints de démence traités

avec des antipsychotiques atypiques présentait un risque de mortalité accru par rapport au placebo. Des études observationnelles suggèrent que, tout comme les médicaments antipsychotiques atypiques, le traitement par les antipsychotiques conventionnels peut augmenter la mortalité. La mesure dans laquelle les résultats d'une mortalité accrue dans les études observationnelles peuvent être attribués au médicament antipsychotique par opposition à certaines caractéristiques des patients n'est pas claire.

XYLAC n'est pas indiqué pour le traitement des patients âgés atteints de démence.

Pneumonie par aspiration : en raison du risque de dysphagie de l'œsophage avec les antipsychotiques, XYLAC et les autres antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients à risque de pneumonie par aspiration. (Voir aussi 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal.)

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Effets sur le SNC : Le XYLAC 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. 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique).

Réactions extrapyramidales : Des réactions neuromusculaires (extrapyramidales) ont souvent été signalées durant l'emploi de XYLAC 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 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 en plus de faire prendre les médicaments neutralisants appropriés.

Dyskinésie tardive : 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, boursoufflement des joues, pincement de la bouche, mouvements de

mastication), qui s'accompagnent quelques fois de mouvements involontaires des membres (voir 7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Neurologique).

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.

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; ensuite périodiquement tout au long du traitement.

Effets gastro-intestinaux : Effets gastro-intestinaux: des nausées et des vomissements ont été rapportés chez certains patients. Il existe un risque de constipation sévère (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal).

Effets hépatiques: Une lésion hépatocellulaire (c'est-à-dire une élévation du SGOT/SGPT) a été rapportée en association avec l'administration de XYLAC et rarement, une jaunisse et/ou une hépatite peut-être liée au traitement par XYLAC.

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

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les données des essais cliniques sur lesquels l'indication d'origine a été autorisée ne sont pas disponibles.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

Comme tout autre antipsychotique, XYLACMC 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 (voir 7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS).

9.4 Interactions médicament-médicament

Dépresseurs du SNC : XYLAC 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 est utilisé en association avec d'autres dépresseurs, y compris l'alcool, pour éviter un surdosage.

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

Insecticides organophosphorés : Des interactions avec les insecticides organophosphorés sont possibles avec les agents antimuscariniques tels que les antipsychotiques conventionnels, y compris XYLAC. Les patients doivent être prudents si ces produits doivent être utilisés pendant le traitement par XYLAC.

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 2 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Nom propre	Source de preuve	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 a provoqué une neurotoxicité dans une étude de cas. Pour les patients recevant un traitement concomitant par carbamazépine et XYLAC, il faut surveiller l'apparition de signes de toxicité à la carbamazépine et ajuster les doses en conséquence.
Déhydroépiandrosterone (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 doivent éviter les suppléments de DHEA.

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
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 la dépression respiratoire, l'hypotension, une sédation profonde, et le coma.</p> <p>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.</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 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>

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
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>
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>

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Tramadol	T	Risque accru de crises épileptiques	Des crises épileptiques ont été signalées chez des patients utilisant du tramadol. 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.
Zotépine	T	Risque accru de crises épileptiques	La zotépine utilisée simultanément avec des neuroleptiques peut augmenter le risque de crises épileptiques. 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.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies

9.6 Interactions médicament-plante 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. 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 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 fluphenthixol 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, 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.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 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.

10.2 Pharmacodynamie

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 2.5 heures.

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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique).

10.3 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.

Élimination

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.

Populations et états pathologiques particuliers

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants. Apportez les médicaments sur ordonnance non utilisés et périmés à votre pharmacien local pour une élimination appropriée.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

12 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

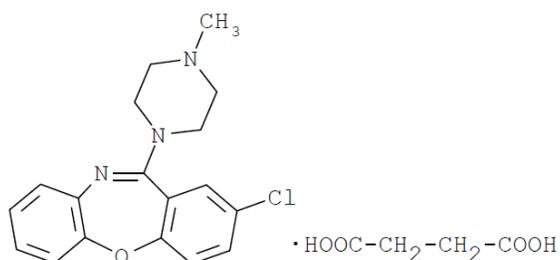
Substance pharmaceutique

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 et masse moléculaire : $C_{22}H_{24}ClN_3O_5$ / 445,9

Formule développée :



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.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

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 _½ ^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 _½ ^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

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

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 eut 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 eut aucune observation reliée avec le traitement pour ces espèces.

Cancérogénicité

Aucune étude animale à long terme n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérigène.

Génotoxicité

Aucune étude animale à long terme n'a été réalisée pour évaluer le potentiel mutagène.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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 couple 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 16e 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 ratons 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 doses 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 6e au 18e 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 14e au 38e 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 basse. Aucun effet tératogène relié au traitement n'a été démontré.

Au cours d'une étude de tératologie avec le succinate de loxapine, des doses orales allant jusqu'à 10 mg/kg/jour ont été administrées à des lapines brunes du 6e au 18e jour de gestation et à des chiennes Beagle du 18e au 39e 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.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrXYLAC

Comprimés de succinate de loxapine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **XYLAC** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **XYLAC**.

Mises en garde et précautions importantes

- XYLAC ne doit pas être utilisé chez les patients âgés atteints de démence.
- Le risque de décès est plus élevé lorsque des médicaments comme XYLAC sont utilisés chez des patients âgés atteints de démence

Pour quoi XYLAC est-il utilisé?

- XYLAC est utilisé pour aider à soulager les symptômes de la schizophrénie.

Comment XYLAC agit-il?

XYLAC affecte les substances chimiques 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 est inconnu. Toutefois, il semble rétablir l'équilibre entre la dopamine et la sérotonine.

Quels sont les ingrédients dans XYLAC?

Ingrédients médicinaux : Loxapine (sous forme de succinate de loxapine).

Ingrédients non médicinaux : Amidon prégélifié, cellulose microcristalline, croscarmellose sodium, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropyl-méthylcellulose, lactose polyéthylène glycol, stéarate de magnésium.

Ingrédients non médicinaux 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.

XYLAC est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg et 50 mg

Ne prenez pas XYLAC si vous :

- Êtes allergique à la loxapine, à l'un des ingrédients de XYLAC 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 causé par certains médicaments ou par 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).

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 en toute sécurité.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre XYLAC, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Vous avez une maladie cardiaque,
- Vous avez le glaucome
- Vous avez une hypertrophie de la prostate.
- Vous avez des facteurs de risque 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
 - la prise de contraceptifs oraux (« la pilule »)
- Vous êtes dépendant de l'alcool. Vous ne devez pas prendre XYLAC si vous êtes sous l'effet de l'alcool.
- Vous êtes enceinte. XYLAC 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
 - 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 eu ou avez une érection prolongée et / ou douloureuse
- Vous avez la maladie de Parkinson ou une démence à corps de Lewy (DLB)
- Vous avez des antécédents de cancer du sein

Avant d'utiliser XYLAC, 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,
 - les médicaments contre la dépression
 - les médicaments contre l'anxiété

Vous ne devez pas prendre XYLAC si vous éprouvez de la somnolence provoquée par d'autres médicaments.

Autres mises en garde à connaître :

Conduite de véhicules et utilisation de machines: Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines tant que vous ne savez pas comment vous répondez à XYLAC. Certaines personnes éprouvent de la somnolence ou une vision trouble pendant le traitement par XYLAC.

Chutes: Les symptômes suivants ont été signalés lors de l'utilisation de médicaments antipsychotiques:

- se sentir fatigué
- une baisse de la pression artérielle lorsque vous vous levez de la position assise ou couchée
- problèmes de vision ou d'élocution

Cela peut entraîner des chutes susceptibles de provoquer des fractures ou d'autres blessures liées aux chutes. Certains médicaments, maladies ou conditions peuvent aggraver la situation.

Dysphagie: informez votre médecin si vous avez des difficultés à avaler de la nourriture ou si vous souffrez de dysmotilité œsophagienne (problèmes avec votre pipe alimentaire) car il existe un risque de pneumonie causé par l'inhalation d'aliments ou de liquides qui pénètrent dans vos poumons.

Effets chez les nouveau-nés: Les bébés nés de mères prenant XYLAC pendant leur grossesse peuvent avoir de graves problèmes de santé. Parfois, les problèmes peuvent s'améliorer d'eux-mêmes. Soyez prêt à obtenir une aide médicale immédiate pour votre bébé s'il a les problèmes suivants:

- difficulté à respirer

- trop somnolent
- raideur musculaire ou muscles flasques (comme une poupée de chiffon)
- secouer
- avoir de la difficulté à s'alimenter

Pensées suicidaires et aggravation de votre dépression ou d'autres maladies mentales: Vous pouvez parfois avoir des pensées d'automutilation ou de suicide si vous êtes:

- déprimé et / ou
- souffrez d'autres maladies mentales

Étant donné que les médicaments comme XYLAC mettent du temps à agir, généralement environ deux semaines mais parfois plus longtemps, ces pensées surviennent plus souvent lorsque vous commencez le traitement.

Si vous pensez vous faire du mal ou vous suicider à tout moment, contactez votre professionnel de la santé ou allez immédiatement à l'hôpital. Vous trouverez peut-être utile de dire à un parent ou à un ami proche que vous êtes déprimé ou souffrez d'une autre maladie mentale. Demandez-leur de lire ce dépliant. Vous pourriez leur demander de vous dire :

- *s'ils pensent que votre dépression ou votre maladie mentale s'aggrave, ou*
- *s'ils s'inquiètent des changements dans votre comportement.*

Avant d'utiliser XYLAC, 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 si vous éprouvez de la somnolence provoquée par d'autres médicaments.

XYLAC n'est pas recommandé pour:

- Patients de moins de 18 ans
- Patients âgés de 65 ans ou plus
- Patients âgés atteints de démence.

Les personnes qui prennent XYLAC sont mises en garde :

- Contre l'exposition à la chaleur extrême.
- Que des médicaments tels que XYLAC peuvent augmenter 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.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec XYLAC :

- anxiolytiques,
- antidépresseurs,
- relaxants musculaires,
- médicaments antiépileptiques,
- médicaments contre l'hypertension,
- cabergoline,
- métrizamide,
- guanéthidine,
- guanadrel,
- grépafloracine,
- sparfloxacin,
- 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,
- métoclopramide,
- 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.

Comment prendre XYLAC :

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 :

Prenez une dose, 2 à 4 fois par jour selon les indications de votre médecin.

Prenez les comprimés avec un verre d'eau complet.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de XYLAC, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence 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.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à XYLAC?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez XYLAC. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme les autres médicaments, XYLAC 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 et continuer à le surveiller pendant toute la durée de votre traitement.

Votre médecin doit effectuer des tests sanguins avant de commencer XYLAC pour surveiller la glycémie et les globules blancs qui combattent l'infection. Votre médecin doit continuer à surveiller votre sang pendant toute la durée de votre traitement.

Vous pourriez présenter un risque accru de subir une fracture due à l'ostéoporose si vous avez :

- des taux élevés de prolactine (mesurée à l'aide d'une analyse de sang) et
- une affection appelée hypogonadisme (faibles hormones sexuelles).

Cela se produit aussi bien chez les hommes que chez les femmes.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est 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 des réflexes, production de bave, difficulté à se déplacer de la manière et au moment où vous le voulez.			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
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 4 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 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	✓		
RARE			
Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
courbatures, douleurs et symptômes pseudo-grippaux.			
TRÈS RARE			
Changements marqués de la température corporelle (généralement dus à plusieurs facteurs combinés, y compris la chaleur ou le froid extrêmes)			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver les comprimés de XYLAC 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.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de XYLAC :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits->

[pharmaceutiques.html](#)), le site Web du fabricant www.pendopharm.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-550-6060.

Le présent dépliant a été rédigé par PENDOPHARM, division de Pharmascience Inc.

Dernière révision 26 janvier 2021.