

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT
DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}
APO-LOXAPINE

Comprimés de loxapine succinate

Comprimés à 5 mg, 10 mg, 25 mg et 50 mg. orale

loxapine (sous forme de succinate de loxapine)

Antipsychotique

Apotex inc.
150 Signet Drive,
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date de préparation :
24 mars 1998

Date de révision :
3 février 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 260175

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas mentionnées.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose manquée	6
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières.....	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	14
8.1 Aperçu des effets indésirables	14
8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques	16
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	16
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	17
9.3 Interaction médicament-comportement	17
9.4 Interactions médicament-médicament.....	17
9.5 Interactions médicament-aliment.....	21
9.6 Interactions médicament-herbe médicinale	21
9.7 Interactions médicament-épreuve de laboratoire	22
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
10.1 Mode d'action	22
10.2 Pharmacodynamie.....	22

10.3 PharmacocinétiqueAbsorption.....	23
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION.....	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	25
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	25
14 ESSAIS CLINIQUES.....	26
14.3 Études de biodisponibilité comparative.....	26
15 MICROBIOLOGIE.....	27
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUEToxicologie générale	27
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE.....	30
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS	31

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-LOXAPINE (Comprimés de loxapine succinate) est indiqué dans la prise en charge des manifestations de la schizophrénie.

1.1 Pédiatrie

Enfants (moins de 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 Gériatrie

Personnes âgées (plus de 65 ans) : Le risque de décès chez les patients âgés atteints de démence et traités avec des antipsychotiques atypiques est plus élevé que chez ceux recevant un placebo. APO-LOXAPINE n'est pas indiqué pour le traitement des patients âgés atteints de démence (voir la section 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES et la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

APO-LOXAPINE est contre-indiqué chez les patients qui :

- présentent une hypersensibilité connue à la loxapine ou à tout ingrédient de la préparation d'APO-LOXAPINE, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT;
- présentent des lésions cérébrales, des troubles hépatiques, une insuffisance rénale, un phéochromocytome et des dyscrasies sanguines;
- présentent un état comateux ou un état dépressif grave d'origine médicamenteuse (alcool, barbituriques, narcotiques, etc.);
- présentent un collapsus cardiovasculaire ou un trouble cardiaque grave;
- prennent du métoclopramide de façon concomitante;
- vont subir une anesthésie rachidienne ou régionale prévue.

3 ENCADRÉ SUR LES 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 est plus élevé que chez ceux recevant un placebo.

L'analyse de treize essais contrôlés par placebo portant sur plusieurs antipsychotiques atypiques (durée modale de 10 semaines) chez ce type de patients a révélé une augmentation moyenne 1,6 fois plus élevée du taux de décès chez les patients traités par le médicament. 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). Les études observationnelles semblent indiquer que, comme pour les antipsychotiques atypiques, le traitement par des antipsychotiques classiques peut augmenter la mortalité (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées, Utilisation chez les personnes âgées atteintes de démence).

APO-LOXAPINE n'est pas indiqué pour le traitement des patients âgés atteints de démence.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

APO-LOXAPINE est administré par voie orale, habituellement en doses fractionnées, deux à quatre fois par jour. La posologie quotidienne doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient, tels qu'évalués par la gravité de ses symptômes et sa réaction antérieure aux antipsychotiques. Une dose initiale de 10 mg deux fois par jour est recommandée, bien que chez les patients gravement perturbés, une dose initiale pouvant aller jusqu'à 50 mg par jour soit préférable.

Selon la réponse initiale au médicament, la posologie peut alors être augmentée assez rapidement au cours des sept à dix premiers jours jusqu'à l'obtention d'une maîtrise efficace des symptômes psychotiques. L'intervalle thérapeutique habituelle se situe entre 60 et 100 mg par jour. Toutefois, comme avec les autres antipsychotiques, certains patients répondent à une dose plus faible tandis que pour d'autres, il faut de plus fortes doses pour obtenir un résultat optimal. Une posologie quotidienne supérieure à 250 mg par jour n'est pas recommandée.

En traitement d'entretien, la posologie doit être réduite au plus bas niveau compatible avec une maîtrise des symptômes. De nombreux patients ont été maintenus de manière satisfaisante à une posologie se situant dans la gamme de 20 mg à 60 mg par jour.

Ajustements posologiques pour les populations particulières

Personnes âgées

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

Enfants

L'indication d'utilisation pour les patients âgés de moins de 18 ans n'est pas autorisée par Santé Canada (voir la section 1 INDICATIONS).

4.4 Administration

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

4.5 Dose manquée

Si un patient oublie de prendre une dose, il faut lui conseiller de la prendre dès que possible et de reprendre son schéma posologique habituel. S'il est presque temps de prendre la dose suivante, il faut conseiller au patient de sauter la dose oubliée et de continuer avec la prochaine dose prévue. Aviser les patients de ne pas prendre 2 doses de APO-LOXAPINE à la fois pour compenser une dose oubliée.

5 SURDOSAGE

Symptômes : Les signes et symptômes d'un surdosage d'APO-LOXAPINE devraient varier d'une faible dépression du SNC et de l'appareil cardiovasculaire à une hypotension profonde, une dépression respiratoire et une perte de conscience. Il faut garder à l'esprit la possibilité de l'apparition de symptômes extrapyramidaux ou de crises convulsives.

On a également signalé des cas d'insuffisance rénale à la suite d'un surdosage d'APO-LOXAPINE.

Traitement : On ne connaît aucun antidote spécifique contre APO-LOXAPINE. Le traitement d'un surdosage devrait être essentiellement un traitement symptomatique et de soutien. Tout comme une dialyse prolongée, un lavage gastrique précoce devrait être bénéfique. Les autres mesures de soutien comprennent l'administration de liquides par voie intraveineuse et d'oxygène. Les émétiques à action centrale pourraient avoir peu d'effet en raison de l'action antiémétique d'APO-LOXAPINE. De plus, l'émèse doit être évitée en raison du risque d'aspiration des vomissements. Il faut éviter d'utiliser des analeptiques qui peuvent provoquer des convulsions. Il est possible qu'une hypotension grave survienne suite à l'administration de lévartérol ou de phényléphrine. **L'ÉPINÉPHRINE NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉE, CAR SON UTILISATION CHEZ UN PATIENT ATTEINT D'UN BLOCAGE ADRÉNERGIQUE PARTIEL PEUT ABAISSER DAVANTAGE LA TENSION ARTÉRIELLE.** Les réactions extrapyramidales graves doivent être traitées par des antiparkinsoniens anticholinergiques ou du chlorhydrate de diphénhydramine, et un traitement anticonvulsivant doit également être instauré selon les indications.

<p>Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de votre région.</p>	<p>page 6 de 40</p>
---	---------------------

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Voie d'administration	Forme posologique, concentrations et composition	Ingrédients non médicinaux :
Orale	Comprimé à 5 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, jaune D&C no 10, jaune FD&C no 6, lactose, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium
Orale	Comprimé à 10 mg	Bleu FD&C n° 1, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, jaune D&C n° 10, lactose, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium
Orale	Comprimé à 25 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, jaune D&C n° 10, jaune D&C n° 30, lactose, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium
Orale	Comprimé à 50 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium

APO-LOXAPINE à 5 mg : Chaque comprimé pelliculé blanc, rond et biconvexe, portant l'inscription « APO » d'un côté et portant une rainure et l'inscription « LOX » sur « 5 » de l'autre côté, contient du succinate de loxapine équivalant à 50 mg de loxapine. Offert en bouteilles de 100, 250, 500 et 1 000 comprimés.

APO-LOXAPINE à 10 mg : Chaque comprimé pelliculé vert, rond et biconvexe, portant l'inscription « APO » d'un côté et portant une rainure et l'inscription « LOX » sur « 10 » de l'autre côté, contient du succinate de loxapine équivalant à 10 mg de loxapine. Offert en bouteilles de 100, 250, 500 et 1 000 comprimés.

APO-LOXAPINE à 25 mg : Chaque comprimé pelliculé rose, rond et biconvexe, portant

l'inscription « APO » d'un côté et portant une rainure et l'inscription « LOX » sur « 25 » de l'autre côté, contient du succinate de loxapine équivalant à 25 mg de loxapine. Offert en bouteilles de 100, 250, 500 et 1 000 comprimés.

APO-LOXAPINE à 50 mg : Chaque comprimé pelliculé rose, rond et biconvexe, portant l'inscription « APO » d'un côté et portant une rainure et l'inscription « LOX » sur « 50 » de l'autre côté, contient du succinate de loxapine équivalant à 50 mg de loxapine. Offert en bouteilles de 100, 250, 500 et 1 000 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir la section 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Généralités

Régulation de la température corporelle : Les antipsychotiques peuvent perturber la capacité de l'organisme à diminuer la température centrale du corps. Il est recommandé de faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit APO-LOXAPINE à des patients qui seraient exposés à des conditions pouvant favoriser l'élévation ou la baisse de la température centrale du corps, conditions telles que l'exercice intensif, l'exposition à des températures extrêmement chaudes, l'administration concomitante de médicaments à action anticholinergique ou l'exposition à des situations de déshydratation.

Chutes : On a signalé des cas de somnolence, d'hypotension orthostatique, d'instabilité motrice et sensorielle pendant l'utilisation d'antipsychotiques, ce qui peut entraîner des chutes et, par conséquent, des fractures ou d'autres blessures liées à une chute. Pour les patients (en particulier les personnes âgées) atteints de maladies, présentant des affections ou prenant des médicaments susceptibles d'exacerber ces effets, il faut évaluer le risque de chutes lors de l'instauration d'un traitement antipsychotique et de façon récurrente pour les patients recevant un traitement antipsychotique à long terme.

Troubles cardiovasculaires

APO-LOXAPINE doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire. Une accélération de la fréquence cardiaque et une hypotension transitoire ont été toutes deux signalées chez des patients recevant des doses d'antipsychotiques.

En présence d'une hypotension grave nécessitant un traitement vasopresseur, les médicaments privilégiés devraient être le lévartérol ou la phényléphrine. Dans ces cas, l'utilisation d'épinéphrine doit être évitée.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Effet potentiel sur les fonctions cognitives et motrices : Les antipsychotiques, y compris APO-LOXAPINE, peuvent altérer le jugement, la pensée ou les capacités motrices et peuvent avoir des effets sur la vision (p. ex. vision trouble) en particulier lors de l'instauration du traitement. Il faut

recommander aux patients de ne pas effectuer d'activités nécessitant de la vigilance, comme faire fonctionner des machines dangereuses ou conduire un véhicule motorisé, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que le traitement par APO-LOXAPINE ne leur nuit pas. Les patients doivent également être mis en garde contre la consommation concomitante d'alcool et l'utilisation d'autres déprimeurs du SNC (voir également la section 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Système endocrinien et métabolisme

Hyperprolactinémie : Les neuroleptiques font augmenter les taux de prolactine, une élévation qui persiste en cas d'administration prolongée. Les expériences réalisées sur des cultures tissulaires indiquent que chez l'être humain, environ le tiers des cancers du sein sont dépendants de la prolactine *in vitro*, un facteur qui pourrait se révéler important lorsque la prescription de ces médicaments est envisagée chez un patient chez qui un cancer du sein a été préalablement dépisté.

Si certains troubles comme la galactorrhée, l'aménorrhée, la gynécomastie et l'impuissance ont été signalés, la signification clinique d'un taux anormalement élevé de prolactine dans le sang n'est pas connue pour la plupart des patients. Une augmentation des néoplasmes mammaires a été observée chez des rongeurs après l'administration prolongée de neuroleptiques. Ni les études cliniques ni les études épidémiologiques menées à ce jour n'indiquent toutefois un lien entre l'administration prolongée de ces médicaments et la tumorigenèse mammaire; les données probantes disponibles à ce stade sont jugées trop limitées pour être considérées comme concluantes.

Une hyperprolactinémie prolongée peut, lorsqu'elle s'accompagne d'un hypogonadisme, entraîner une baisse de la densité minérale osseuse, tant chez les sujets de sexe masculin que chez ceux de sexe féminin.

Hyperglycémie : Des cas d'acidose diabétique sont survenus chez des patients qui n'avaient pas d'antécédents connus d'hyperglycémie. La glycémie et le poids des patients doivent faire l'objet d'une surveillance, au moment de l'instauration du traitement et périodiquement par la suite.

Gain de poids : On a observé un gain de poids associé à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques. Une surveillance régulière du poids est recommandée.

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

Appareil digestif

Constipation grave : Les patients doivent être informés du risque de constipation grave pendant le traitement par APO-LOXAPINE. Ils doivent également être invités à signaler tout épisode de constipation ou toute aggravation d'un épisode de constipation à leur médecin, au cas où ils devraient prendre des laxatifs.

Effet antiémétique : APO-LOXAPINE a un effet antiémétique chez l'animal. Étant donné que cet

effet peut également survenir chez l'humain, APO-LOXAPINE peut masquer les signes d'un surdosage de médicaments toxiques et peut masquer des affections telles qu'une obstruction intestinale, un syndrome de Reye et une tumeur cérébrale.

Dysphagie : La dysmotilité œsophagienne et l'aspiration ont été associées à l'utilisation des antipsychotiques. La pneumonie par aspiration est une cause courante de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de démence de type Alzheimer en phase avancée. APO-LOXAPINE et d'autres antipsychotiques devraient être utilisés avec prudence chez les patients susceptibles de présenter une pneumonie par aspiration.

Appareil génito-urinaire

Priapisme : De rares cas de priapisme ont été signalés avec l'utilisation d'antipsychotiques comme APO-LOXAPINE. Comme avec les autres psychotropes, cet effet indésirable ne semblait pas être lié à la dose ni être en corrélation avec 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, surtout s'il est pris en concomitance avec un médicament antiparkinsonien de type anticholinergique.

Hématologie

Des cas de neutropénie, de granulocytopénie et d'agranulocytose ont été signalés pendant le traitement par des antipsychotiques. En de rares occasions, des cas de thrombocytopénie et de leucopénie ont été observés. Il est donc recommandé de procéder à une formule sanguine complète du patient avant d'instaurer un traitement par APO-LOXAPINE, puis périodiquement tout au long du traitement.

Thrombo-embolie veineuse (TEV) : Des cas de TEV, y compris d'embolie pulmonaire fatale, ont été signalés lors de la prise d'antipsychotiques, notamment la loxapine, dans le cadre de rapports de cas ou d'études observationnelles. Lors de la prescription de APO-LOXAPINE, tous les facteurs de risque potentiels de TEV doivent être identifiés et des mesures préventives doivent être prises.

Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients présentant des dyscrasies sanguines.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients présentant des troubles hépatiques d'une gravité significative (voir également la section 2 CONTRE-INDICATIONS).

Neurologie

Dyskinésie tardive : (Voir également la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.1 Aperçu des effets indésirables, Dyskinésie tardive). Le syndrome de dyskinésie tardive, qui consiste en des mouvements dyskinétiques involontaires et parfois irréversibles, peut apparaître chez des patients traités par des antipsychotiques classiques. Bien que la prévalence de la dyskinésie tardive observée avec les antipsychotiques classiques semble la plus élevée chez les

personnes âgées, particulièrement chez les femmes âgées, il est impossible de se fier aux estimations de prévalence pour prédire, au début du traitement, quels patients sont susceptibles de présenter le syndrome.

Le risque de présenter une dyskinésie tardive et la probabilité que celle-ci devienne irréversible augmenteraient avec la durée du traitement et la dose cumulative totale d'antipsychotiques administrée au patient. Cependant, le syndrome peut apparaître, bien que plus rarement, après des périodes relativement brèves de traitement à faible dose. Il n'existe aucun traitement connu pour les cas établis de dyskinésie tardive, même si le syndrome peut donner lieu à des rémissions partielles ou complètes si l'on interrompt le traitement antipsychotique.

Toutefois, le traitement antipsychotique peut lui-même inhiber (ou inhiber partiellement) les signes et symptômes de la dyskinésie tardive et, par conséquent, peut masquer le processus sous-jacent. Les effets de cette inhibition des symptômes sur l'évolution à long terme du syndrome sont inconnus.

En raison de ces considérations, APO-LOXAPINE doit être prescrit de façon à réduire au minimum le risque d'apparition de dyskinésie tardive. Comme avec tout antipsychotique, l'utilisation prolongée d'APO-LOXAPINE doit être réservée aux patients qui semblent tirer un avantage substantiel de son administration. Pour ces patients, on doit rechercher la dose efficace la plus faible et la durée de traitement la plus courte possible. La nécessité d'un traitement continu doit être réévaluée périodiquement.

Dès l'apparition de signes et symptômes de dyskinésie tardive chez un patient traité par la loxapine, l'arrêt du médicament doit être envisagé. Toutefois, chez certains patients, le traitement par APO-LOXAPINE peut s'avérer nécessaire malgré la présence du syndrome.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) : Un complexe symptomatique potentiellement mortel appelé syndrome malin des neuroleptiques (SMN) a été observé en association avec des antipsychotiques, notamment la loxapine. Les manifestations cliniques du SMN sont l'hyperpyrexie, la rigidité musculaire, l'altération de l'état mental et les signes d'instabilité du système nerveux autonome (irrégularité du pouls ou de la tension artérielle, tachycardie, diaphorèse et dysrythmies cardiaques). Les autres signes peuvent comprendre une élévation de la créatine phosphokinase, une myoglobulinurie (rhabdomyolyse), et une insuffisance rénale.

Dans l'établissement du diagnostic, il est important de reconnaître les cas où le tableau clinique comprend à la fois une maladie grave (p. ex. pneumonie, infection générale, etc.) et des signes et symptômes extrapyramidaux (SEP) non traités ou traités de façon inadéquate. D'autres éléments importants à prendre en considération dans le diagnostic différentiel comprennent la toxicité anticholinergique centrale, les coups de chaleur, la fièvre d'origine médicamenteuse et les maladies primitives du système nerveux central (SNC).

La prise en charge du SMN doit comprendre : (1) l'arrêt immédiat de tous les antipsychotiques et des autres médicaments non essentiels au traitement concomitant; (2) un traitement symptomatique intensif et une surveillance médicale; et (3) le traitement de tout problème médical grave concomitant pour lequel on dispose d'un traitement spécifique. Il n'y a pas de

consensus concernant les stratégies de traitement pharmacologique spécifiques du SMN non compliqué.

Si un patient nécessite un traitement antipsychotique après s'être rétabli d'un SMN, on doit envisager avec prudence la reprise du traitement médicamenteux. Le patient doit être surveillé de près, car des cas de récives du SMN ont été signalés.

Crises convulsives : APO-LOXAPINE doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs, car il abaisse le seuil convulsif. Des crises convulsives ont été signalées chez des patients épileptiques recevant la loxapine à des doses d'antipsychotiques. Ces crises peuvent survenir même lorsqu'un traitement anticonvulsivant courant est maintenu.

Signes neurologiques associés au sevrage : Le sevrage soudain après un traitement antipsychotique de courte durée pose généralement aucun problème. Certains patients qui suivent un traitement d'entretien présentent néanmoins des signes de dyskinésie transitoire après un sevrage soudain. Ces signes sont très similaires à ceux décrits dans le paragraphe sur la dyskinésie tardive, à l'exception de la durée. Il semblerait souhaitable de procéder à un sevrage graduel chez les patients sous antipsychotiques, même s'il est impossible de dire si une telle mesure réduira la fréquence des signes neurologiques associés au sevrage.

Maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy : Les médecins doivent peser les risques et les bienfaits quand ils prescrivent des antipsychotiques, y compris APO-LOXAPINE, aux patients atteints de la maladie de Parkinson ou de démence à corps de Lewy, car ces deux groupes de patients pourraient présenter un risque plus élevé de syndrome malin des neuroleptiques, en plus d'une sensibilité accrue aux antipsychotiques. Cette sensibilité accrue peut se manifester par une confusion mentale, l'obnubilation, une instabilité posturale menant à des chutes fréquentes, ainsi que par des symptômes extrapyramidaux.

Ophthalmologie

Bien qu'aucune toxicité oculaire n'ait été signalée dans les expériences cliniques, le patient doit faire l'objet d'une observation étroite quant à 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 d'une possible action anticholinergique, le médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de glaucome, surtout s'il est pris en concomitance avec un médicament antiparkinsonien de type anticholinergique.

Psychiatrie

Déficience intellectuelle : Étant donné que APO-LOXAPINE n'a pas été évalué dans le traitement des complications du comportement chez des patients présentant une déficience intellectuelle, il n'est pas recommandé de l'administrer à ces patients.

Suicide : Étant donné que le suicide ou la tentative de suicide est un risque inhérent à la

psychose, il importe que le traitement médicamenteux soit accompagné d'une surveillance étroite des patients à risque et d'une prise en charge clinique appropriée.

Fonction rénale

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

Peau

Il y a un risque de photosensibilité 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'utilisation sécuritaire de la loxapine pendant la grossesse n'a pas été étudiée. Par conséquent, APO-LOXAPINE 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 ayant été exposés à des antipsychotiques (dont la loxapine) pendant le troisième trimestre de la grossesse risquent de présenter des symptômes extrapyramidaux ou 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 ces nouveau-nés. La gravité de ces complications a été variable : dans certains cas, les symptômes ont disparu spontanément; dans d'autres cas, les nouveau-nés ont nécessité une prise en charge en unité de soins intensifs et une hospitalisation prolongée.

L'effet d'APO-LOXAPINE sur le travail et l'accouchement chez l'humain est inconnu.

7.1.2 Femmes qui allaitent

L'utilisation sécuritaire de la loxapine pendant l'allaitement n'a pas été étudiée chez les femmes qui allaitent. Bien qu'on ne dispose d'aucune donnée chez l'humain, les études menées sur des animaux indiquent que la loxapine traverse la barrière placentaire et passe dans le lait. APO-LOXAPINE 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 le bébé.

7.1.3 Enfants

Enfants (moins de 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 la loxapine chez les patients âgés de 65 ans ou plus n'ont pas été étudiées. La prudence est de mise lors de l'utilisation d'APO-LOXAPINE chez les patients âgés, étant donné la plus grande fréquence de dysfonctions hépatiques, rénales, du système nerveux central et cardiovasculaires, et l'utilisation plus fréquente de médicaments concomitants dans cette population.

Mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence

Mortalité globale

Une méta-analyse de 13 essais cliniques contrôlés a révélé que les patients âgés atteints de démence traités par des antipsychotiques atypiques présentaient un risque accru de mortalité comparativement à ceux ayant reçu un placebo.

Les études observationnelles semblent indiquer que, comme pour les antipsychotiques atypiques, le traitement par des antipsychotiques classiques peut augmenter la mortalité. On ne peut pas déterminer avec certitude dans quelle mesure les résultats des études observationnelles pourraient être attribués aux antipsychotiques comparativement à certaines caractéristiques des patients.

APO-LOXAPINE n'est pas indiqué pour le traitement des patients âgés atteints de démence.

Pneumonie par aspiration : En raison du risque de dysphagie œsophagienne associé aux antipsychotiques, APO-LOXAPINE et les autres antipsychotiques devraient être utilisés avec prudence chez les patients susceptibles de présenter une pneumonie par aspiration (voir également la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Effets sur le SNC : La fréquence de sédation après l'administration d'APO-LOXAPINE était inférieure à celle de certaines phénothiazines aliphatiques et légèrement supérieure à celle des 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 par APO-LOXAPINE. Des cas d'étourdissements, d'évanouissements, de céphalées, de démarche titubante, de démarche traînante, de contractions musculaires, de faiblesse, d'insomnie, d'agitation, de tension, de crises convulsives, d'akinésie, de troubles de l'élocution, d'engourdissement, de paresthésie et d'états confusionnels ont été signalés. Des cas de syndrome malin des neuroleptiques ont également été signalés (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie).

Réactions extrapyramidales : Des réactions neuromusculaires (extrapyramidales) ont souvent

été signalées pendant l'administration d'APO-LOXAPINE, 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. Des cas d'acathisie (agitation motrice) ont aussi été signalés de façon relativement fréquente. Ces symptômes ne sont habituellement pas graves et peuvent être maîtrisés par une réduction de la posologie d'APO-LOXAPINE ou par l'administration de médicaments antiparkinsoniens à la posologie habituelle.

Des réactions dystoniques et dyskinétiques sont survenues moins fréquemment, mais elles peuvent être plus graves et peuvent apparaître au cours des premiers jours de traitement. Les dystonies comprennent les spasmes au niveau des muscles du cou et du visage, la protrusion de la langue et les mouvements oculogyres. La réaction dyskinétique a été décrite sous la forme de mouvements choréo-athétosiques. Ces réactions nécessitent parfois une réduction ou un retrait temporaire de la dose d'APO-LOXAPINE en plus de la prise de médicaments neutralisants appropriés.

Dyskinésie tardive : Comme avec tous les autres antipsychotiques, une dyskinésie tardive peut survenir chez certains patients qui reçoivent un traitement de longue durée ou peut être observée après l'arrêt du traitement médicamenteux. Ce risque semble être plus grand chez les patients âgés qui reçoivent de fortes doses, particulièrement chez les femmes. Les symptômes sont persistants et semblent irréversibles chez certains patients. Le syndrome se caractérise par des mouvements rythmiques involontaires de la langue, du visage, de la bouche ou de la mâchoire (p. ex. protrusion de la langue, gonflement des joues, plissement de la bouche, mouvements de mastication).

Il arrive parfois que ces symptômes s'accompagnent de mouvements involontaires des membres (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie).

Il n'existe aucun traitement efficace connu de la dyskinésie tardive; les agents antiparkinsoniens ne soulagent généralement pas les symptômes de ce syndrome. Il est conseillé d'arrêter la prise d'antipsychotiques dès l'apparition de ces symptômes. S'il est nécessaire de reprendre le traitement, d'augmenter la dose du médicament ou de passer à un autre antipsychotique, le syndrome risque d'être masqué. Le médecin pourrait être en mesure de réduire le risque d'apparition de ce syndrome en évitant de recourir inutilement à des neuroleptiques et en réduisant la dose du médicament ou en arrêtant si possible le traitement dès qu'il reconnaît les manifestations du syndrome, surtout chez les patients âgés de plus de 50 ans.

Il a été avancé dans certains rapports que les petits mouvements vermiculaires de la langue pourraient être un signe précoce de syndrome, et que l'arrêt du traitement dès leur apparition pourrait permettre de l'enrayer.

Réactions autonomes : Des cas de sécheresse buccale, de congestion nasale, de constipation, de vision trouble, de rétention urinaire et d'iléus paralytique sont survenus.

Effets cardiovasculaires : Des cas de tachycardie, d'hypotension, d'hypertension, de sensation de tête légère et de syncope ont été signalés. Quelques cas de modifications de l'ECG semblables à celles observées avec les phénothiazines ont été observés. On ignore si ces événements étaient liés à l'administration de laloxapine.

Effets hématologiques : En de rares occasions, des cas de thrombocytopénie et de leucopénie ont été observés. De plus, des cas de neutropénie, de granulocytopenie et d'agranulocytose ont été signalés pendant le traitement par des antipsychotiques. Il est donc recommandé de procéder à une formule sanguine complète du patient avant d'instaurer un traitement par LOXAPINE, puis périodiquement tout au long du traitement.

Effets gastro-intestinaux : Des nausées et des vomissements ont été signalés chez certains patients. Il existe un risque de constipation grave (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif).

Effets sur le foie : Des cas de lésions hépatocellulaires (c.-à-d. élévations des taux d'AST/ALT) ont été signalés en association avec l'administration d'APO-LOXAPINE, et dans de rares cas, un ictère ou une hépatite dont le lien avec l'administration d'APO-LOXAPINE est discutable.

Effets dermatologiques : Des cas de dermatites, d'œdème (bouffissure du visage), de prurit et de séborrhée ont été signalés durant l'administration d'APO-LOXAPINE. Il y a également un risque de photosensibilité ou de phototoxicité. Des éruptions cutanées d'étiologie incertaine ont été observées chez quelques 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 : Un gain de poids, une perte de poids, une dyspnée, une ptose, une hyperthermie, un faciès empourpré, une polydipsie, une hyperprolactinémie ont été signalés chez certains patients.

8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques

Les données des essais cliniques sur lesquelles on s'est appuyé pour l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les événements indésirables graves et inattendus suivants qui ne figurent pas dans la section Aperçu des effets indésirables du médicament ont été signalés. Étant donné que ces événements sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est généralement pas possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité 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 : Septicémie

Lésions, intoxications et complications liées aux interventions : Chute, surdose intentionnelle, erreur de médication, surdose, toxicité à divers agents

Investigations : Augmentation du taux de bilirubine sanguine, augmentation du taux de créatine phosphokinase sanguine, absence de pouls

Troubles du métabolisme et de la nutrition : 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 : Agressivité, 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 des tissus sous-cutanés : Hyperhidrose, desquamation de la peau

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interaction médicament-comportement

LOXAPINE, comme d'autres antipsychotiques, peut altérer les capacités mentales ou physiques, surtout pendant les premiers jours du traitement. Par conséquent, on doit aviser les patients non hospitalisés de ne pas pratiquer d'activités nécessitant de la vigilance (p. ex. conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines) et de ne pas consommer d'alcool ni prendre d'autres dépresseurs du SNC (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

9.4 Interactions médicament-médicament

Dépresseurs du SNC : APO-LOXAPINE peut avoir un effet additif ou potentialiser l'effet d'autres dépresseurs du SNC (notamment les barbituriques et l'alcool) ou anticholinergiques. Il faut faire preuve de prudence si APO-LOXAPINE est utilisé en association avec d'autres dépresseurs, y compris l'alcool, pour éviter le surdosage.

Épinéphrine : APO-LOXAPINE inhibe l'effet vasopresseur de l'épinéphrine. Si des patients recevant APO-LOXAPINE ont besoin d'un agent vasopresseur, il faut leur administrer de la norépinéphrine, du lévartérol ou de la phényléphrine; on ne doit pas utiliser d'épinéphrine.

Insecticides organophosphorés : Il est possible qu'on observe des interactions entre les insecticides organophosphorés et les antimuscariniques comme les antipsychotiques classiques, y compris APO-LOXAPINE. Les patients doivent faire preuve de prudence s'il faut utiliser ces produits pendant le traitement par APO-LOXAPINE.

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études de cas ou des rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments identifiés comme étant contre-indiqués).

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre /dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Carbamazépine	ÉDC	Risque accru de toxicité à la carbamazépine (ataxie, nystagmus, diplopie, céphalées, vomissements, apnée, crises convulsives, coma)	L'utilisation concomitante de carbamazépine et de loxapine a provoqué une neurotoxicité dans un rapport de cas. Pour les patients recevant un traitement concomitant par la carbamazépine et APO-LOXAPINE, il faut surveiller l'apparition de signes de toxicité à la carbamazépine et ajuster les doses en conséquence.
Déhydro-épiandrosterone (DHEA)	T	Diminution de l'efficacité d'APO-LOXAPINE	Dans des rapports de cas, des patients ont présenté une résistance aux antipsychotiques lorsque les taux de DHEA étaient élevés. Les patients traités par APO-LOXAPINE doivent éviter les suppléments de DHEA.
Hydromorphone	T	Augmentation de la dépression respiratoire ou du SNC	L'utilisation concomitante d'hydromorphone 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'hydromorphone et d'un antipsychotique, il faut

Nom propre /dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			envisager une réduction de la dose de l'un ou des deux médicaments.
Lithium	T	Faiblesse, dyskinésies, augmentation des symptômes extrapyramidaux, encéphalopathie et lésions cérébrales.	L'administration concomitante de lithium et d'un certain nombre d'antipsychotiques a causé une grande variété de symptômes d'encéphalopathie, de lésions cérébrales, de symptômes extrapyramidaux et de dyskinésies dans des rapports de cas isolés. Dans la plupart des cas, ces effets sont survenus avec des taux de lithium thérapeutiques. Cependant, de nombreux essais et séries ont signalé l'utilisation de telles associations sans conséquence indésirable grave. Surveiller de près les patients pour déceler toute toxicité ou de symptômes extrapyramidaux. Les taux sériques de lithium doivent être surveillés périodiquement. Certains cliniciens préconisent le maintien des taux dans l'intervalle thérapeutique inférieur.
Métoclopramide	T	Risque accru de réactions extrapyramidales ou de syndrome malin des neuroleptiques	L'utilisation concomitante de métoclopramide avec des antipsychotiques pourrait augmenter le risque de symptômes extrapyramidaux comme la dyskinésie tardive ou le syndrome malin des neuroleptiques. Son utilisation

Nom propre /dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			<p>est contre-indiquée.</p> <p>Si un traitement concomitant est nécessaire, surveiller les patients pour déceler tout signe ou symptôme de réactions extrapyramidales ou du syndrome malin des neuroleptiques (fièvre, transpiration, confusion, raideur musculaire). Cesser l'administration de métopropramide si le patient présente des signes et des symptômes de réactions extrapyramidales.</p>
Milnacipran	T	<p>Risque accru de syndrome sérotoninergique (hypertension, hyperthermie, myoclonie, altération de l'état mental)</p>	<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 lors de l'utilisation concomitante de milnacipran et d'un antipsychotique est nécessaire.</p> <p>Si des symptômes de syndrome sérotoninergique apparaissent (p. ex. agitation, hallucinations, perte de coordination, accélération du rythme cardiaque, changements rapides dans la tension artérielle, augmentation de la température corporelle, réflexes exagérés, nausées, vomissements et diarrhée), le traitement doit être arrêté</p>

Nom propre /dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			immédiatement et un traitement de soutien approprié doit être instauré.
Tramadol	T	Risque accru de crises convulsives	Des crises convulsives ont été signalées chez des patients utilisant le 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 présentant des affections sous-jacentes qui pourraient les prédisposer à des crises convulsives.
Zotépine	T	Risque accru de crises convulsives	La zotépine utilisée en concomitance avec des neuroleptiques peut augmenter le risque de crises convulsives. La prudence est de mise chez les patients qui : (1) prennent de fortes doses de zotépine; (2) ont des antécédents de troubles convulsifs; (3) sont en bas âge; ou (4) ont des antécédents de traumatisme cérébral.

Légende : ÉDC = 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-herbe médicinale

Belladone : L'activité anticholinergique des alcaloïdes actifs présents dans la belladone

peut prédisposer le patient à une activité anticholinergique excessive si la belladone est prise avec APO-LOXAPINE. Une activité anticholinergique excessive peut se manifester par une sécheresse buccale, une constipation, une rétention urinaire, une tachycardie, une diminution de la transpiration, une mydriase, une vision trouble, une température élevée, une faiblessemusculaire et une sédation. Si de tels effets sont notés, la prise de belladone doit être arrêtée immédiatement.

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

Noix de bétel : Des rapports de cas ont décrit une augmentation des effets secondaires extrapyramidaux lorsque des patients prenant de la fluphénazine et du fluphenthixol pour traiter la schizophrénie mâchaient de la noix de bétel. Les effets extrapyramidaux ne se sont pas améliorés avec un traitement anticholinergique par la procyclidine, mais ils se sont résolus à l'arrêt de la prise de noix de bétel. Des rapports de cas semblent indiquer que l'apparition de l'activité liée à la noix de bétel a eu lieu dans un délai de 2 semaines, et sa disparition dans les 4 à 7 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 la fréquence des effets secondaires extrapyramidaux d'APO-LOXAPINE, surtout si les patients sont traités avec des anticholinergiques pour maîtriser 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-épreuve de laboratoire

Les effets du médicament sur les épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

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 réponse pharmacologique caractéristique de la réaction observée lors de l'utilisation de la plupart des antipsychotiques.

La loxapine est un antipsychotique exerçant plusieurs actions communes à cette vaste classe de médicaments. La loxapine s'est avérée utile pour la prise en charge de la schizophrénie aiguë ou chronique. Comme pour d'autres antipsychotiques, son mode d'action n'a pas été clairement établi, mais on présume qu'il modifie la transmission synaptique au niveau sous-cortical du cerveau, entraînant ainsi une forte inhibition de l'activité motrice spontanée.

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

10.2 Pharmacodynamie

Les signes de sédation chez des volontaires normaux apparaissent généralement dans un délai de 30 minutes suivant l'administration orale et parentérale. La durée de sédation avec le comprimé peut aller jusqu'à 12 heures, la moyenne étant de près de 3 heures. Lors de l'administration de doses multiples par voie orale ou intramusculaire, le début et la durée des effets sédatifs étaient généralement comparables. Après la première dose, la sédation est survenue dans un délai d'une heure et demie et elle a duré 8 heures. Par la suite, la durée a été écourtée à 1 à 2 heures et demie.

Le médicament ne semble pas avoir d'activité antidépressive ou anticonvulsivante, mais peut abaisser le seuil des crises convulsives. De plus, chez les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs, les crises convulsives tonico-cloniques (grand mal) généralisées ont été associées aux doses thérapeutiques habituelles de loxapine (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie).

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

L'absorption des comprimés de loxapine administrés par voie orale chez l'humain est rapide et pratiquement complète après une dose unique de 25 mg. Les concentrations sériques moyennes de loxapine non métabolisée pendant la période de 1 à 4 heures suivant l'administration de la dose orale correspondaient à environ la moitié des concentrations après une injection intramusculaire de 25 mg.

Distribution

Les études menées sur des animaux avec le médicament radioactif indiquent que la loxapine ou ses métabolites sont largement distribués dans les tissus de l'organisme, les concentrations les plus élevées étant relevées dans le cerveau, les poumons, le cœur, le foie et le pancréas. Le médicament apparaît dans le liquide céphalo-rachidien. Bien qu'on ne dispose d'aucune donnée chez l'humain, les études menées sur des animaux indiquent que la loxapine traverse la barrière placentaire et passe dans le lait.

Biotransformation

La loxapine est rapidement et largement métabolisée dans le foie par des réactions d'hydroxylation aromatique de *N*-déméthylation et de *N*-oxydation. Les principaux métabolites de la loxapine sont la 8-hydroxyloxapine et la 7-hydroxyloxapine, qui sont actifs, et la 8-hydroxydesméthylloxapine, la 7-hydroxydesméthylloxapine et le loxapine *N*-oxyde, qui sont inactifs. On observe également la présence de quantités significatives de *N*-oxydes des hydroxyloxapines.

On a signalé que le principal métabolite que l'on retrouve dans le sérum est la 8-hydroxyloxapine, un métabolite actif qui atteint les concentrations maximales de 0,012 à 0,038 mcg/mL 2 à 4 heures suivant l'administration orale de loxapine.

La demi-vie sérique de la loxapine est d'environ 3 heures. Selon des études avec le médicament radiomarqué, la courbe d'évolution de la concentration sérique en fonction du

temps de tous les produits liés au médicament (loxapine et métabolites) est de nature biphasique, et révèle des demi-vies plus longues, c'est-à-dire cinq heures pour la phase alpha et 19 heures pour la phase bêta.

Chez les hommes en bonne santé, la biodisponibilité systémique du médicament mère suivant l'administration orale de loxapine était approximativement le tiers de ce qui a été trouvé à la suite de l'administration intramusculaire d'une dose équivalente; ceci peut être lié au métabolisme de premier passage après l'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 dans l'urine, en grande partie sous forme conjuguée, et dans les fèces, principalement sous forme libre. Chez l'homme, la plus grande partie de la dose (56 à 70 %) est excrétée dans l'urine.

Populations particulières et états pathologiques

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver à la température ambiante (15 à 25 °C).

Garder le médicament hors de la portée et de la vue des enfants. Apporter les médicaments sur ordonnance non utilisés et périmés à votre pharmacien local pour une élimination adéquate.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

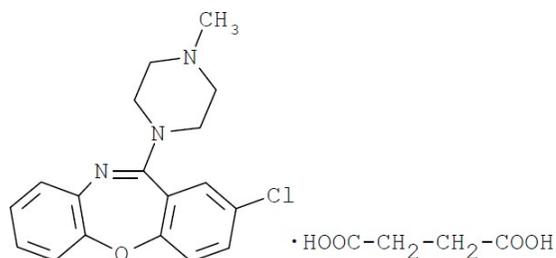
Substance pharmaceutique

Nom propre : Succinate de loxapine

Nom chimique :

- 1) Acide butanedioïque, composé de 2-chloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)dibenz[b, -[1,4] oxazépine (1:1);
- 2) 2-Chloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)dibenz[b, [1,4]- oxazépine succinate (1:1). Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{11}H_{11}ClN_3O \cdot C_4H_6O_4$ / 445,9 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline, inodore, blanche à jaunâtre, soluble dans le méthanol et dans l'eau. Point de fusion : 150 à 153 °C; pKa : 6,6.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.3 Études de biodisponibilité comparative

Deux études de biodisponibilité comparative ont été menées chez de volontaires adultes, en bonne santé et de sexe masculin. La vitesse et le degré d'absorption d'une dose orale unique de 25 mg d'APO-LOXAPINE en comprimés à 5 mg et à 50 mg, fabriqué par Apotex Inc., et de Loxapac® en comprimés à 5 mg, fabriqué par Lederle-Cyanamid Canada Inc., ont été mesurés et comparés. Les paramètres pharmacocinétiques moyens de 25 sujets ayant terminé l'étude sur le médicament à faible concentration (comprimés à 5 mg) et de 15 sujets ayant terminé l'étude sur le médicament à forte concentration (comprimés à 50 mg) sont présentés ci-dessous :

Résumé des études de biodisponibilité comparative pour le succinate de loxapine en comprimés à 5 mg (Dose : 25 mg) (données d'observation)			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)		Rapport des moyennes** (%)
	LOXAPINE Comprimé à 5 mg	Loxapac®+ en comprimés à 5 mg	
ASC _{0-r} (ng•h/mL)	65,5 74,7 (53,0)	65,7 77,6 (58,4)	100
ASC _{0-∞} (ng•h/mL)	71,0 80,9 (52,7)	71,7 84,2 (58,7)	99
C _{max} (ng/mL)	15,1 18,0 (60,3)	13,2 15,4 (52,3)	115
T _{max} (h)*	1,31 (33)	1,60 (43)	-
t _{1/2} (h)*	5,03 (44)	5,12 (36)	-

Résumé des études de biodisponibilité comparative pour le succinate de loxapine en comprimés à 50 mg (Dose : 25 mg [†]) (données d'observation)			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)		Rapport des moyennes** (%)
	LOXAPINE Comprimé à 50 mg	Loxapac®+ en comprimés à 5 mg	
ASC _{0-r} (ng•h/mL)	64,89 84,07 (78)	67,34 79,04 (58)	97
ASC _{0-∞} (ng•h/mL)	70,63 90,90 (78)	74,38 86,67 (58)	95
C _{max} (ng/mL)	14,83 20,83 (113)	13,82 17,23 (68)	108
T _{max} (h)*	1,28 (49)	1,75 (54)	-
t _{1/2} (h)*	4,91 (48)	5,20 (48)	-
* Moyennes arithmétiques (CV). ** D'après l'estimation par la méthode des moindres carrés de la moyenne géométrique. † Préparation (comprimé à 50 mg) réduite pour fournir un comprimé à 25 mg pour l'administration des doses. + Loxapac® est fabriqué par Lederle-Cyanamid Canada Inc. et a été acheté au Canada.			

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Les doses létales (DL)₅₀ aiguës de la loxapine administrées par voie orale chez la souris et le rat sont de 65 et 40 mg/kg, respectivement. La DL₅₀ parentérale de la loxapine après administration intraveineuse à des 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. Des signes extrapyramidaux sont apparus avec une gravité accrue à des doses de 20 à 50 mg/kg. Des doses de 60 mg/kg ont causé des signes avant-coureurs de convulsions; des doses plus élevées (90 à 120 mg/kg) ont provoqué des convulsions et la mort.

Dans les études de toxicité chronique sur une période de 19 mois d'administration de loxapine à des rats (0,23 à 5,57 mg/kg/jour), les principaux signes de toxicité observés étaient une réduction de l'apport en nourriture et en eau et une diminution du gain de poids. Il n'y a eu aucun résultat clinique ou *post-mortem* significatif lié au médicament. Chez les chiens ayant

reçu une dose quotidienne de 1 à 30 mg/kg de loxapine pendant un an, les résultats cliniques les plus marquants étaient la sédation, le myosis et la ptose. On n'a observé aucun résultat lié au médicament chez l'une ou l'autre espèce.

Cancérogénicité

Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal afin d'évaluer le potentiel cancérogène.

Génotoxicité

Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal afin d'évaluer le potentiel mutagène.

Toxicologie de la reproduction et du développement

L'effet de la loxapine, administrée à une posologie pouvant aller jusqu'à 1,7 mg/kg/jour, sur la fertilité et les capacités générales de reproduction chez le rat consistait en une réduction de la consommation d'aliments et un gain de poids des mâles et des femelles traités durant la période précédant l'accouplement, une réduction du pourcentage d'accouplements et, aux doses élevées, à l'absence de coït. L'examen des frottis vaginaux durant l'accouplement a montré que les rates qui n'étaient pas parvenues à copuler étaient en diœstrus continu. Le réaccouplement des mâles traités avec des femelles non traitées n'a pas démontré d'effet négatif sur la fertilité des mâles.

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

L'administration de loxapine à une posologie pouvant aller 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 difficultés lors de la parturition chez certaines rates, à une augmentation de la mortalité néonatale et à un retard de croissance généralisé des petits caractérisé par une réduction de leur poids, un retard de développement des reins et un retard de l'ossification du squelette. L'administration de chlorpromazine a donné lieu à des résultats similaires. Le développement des reins et du squelette et le poids des ratons survivants des rates traitées par la loxapine étaient comparables à ceux observés dans le groupe témoin dès le milieu de la période de lactation.

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

Au cours d'une étude de tératologie menée chez les lapines blanches de Nouvelle-Zélande, aucun effet embryotoxique ou fœtotoxique pouvant être attribué au traitement n'a été observé chez les fœtus des lapines traitées par des doses de loxapine (base) de 2,5, de 5,0 et de 10,0 mg/kg/jour (1,25, 2,5 et 5,0 mg/kg deux fois par jour) administrées par injection 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] deux fois par jour) de succinate de loxapine, deux fœtus avec des malformations multiples présentaient une exencéphalie et trois fœtus d'une troisième portée

présentaient une hydrocéphalie interne.

Au cours d'une étude sur l'effet tératogène menée chez le chien Beagle, des doses de 5 ou 10 mg/kg/jour (2,5 ou 5,0 mg/kg deux fois par jour) de loxapine par voie intramusculaire, ou de 10 mg/kg/jour (5 mg/kg deux fois par jour) par voie orale de succinate de loxapine, ont été administrées du 14^e au 38^e jour de gestation. La survie postnatale des portées était nettement réduite pour tous les groupes traités au cours de la première semaine suivant la mise bas. Aucun effet tératogène lié au traitement n'a été mis en évidence.

Dans les études de tératologie antérieures sur le succinate de loxapine, des doses orales pouvant aller 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 tératogène ou autre effet embryotoxique ou fœtotoxique pouvant être attribué au traitement par le succinate de loxapine n'a été observé chez la progéniture des animaux traités.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE

1. LOXAPAC, comprimés à 5 mg, Lederle-Cyanamid Canada Inc.
2. Monographie de XYLAC® (succinate de loxapine) en comprimés à 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg. Antipsychotique. PENDOPHARM, Division de Pharmascience Inc. Date de révision : 26 janvier 2021. No de contrôle : 243159.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT Pr APO-LOXAPINE

Comprimés de loxapine succinate

Veillez lire attentivement ces renseignements avant de commencer à prendre **APO-LOXAPINE**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez de votre maladie et de votre traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **APO-LOXAPINE**.

ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

- APO-LOXAPINE n'est pas indiqué pour le traitement des patients âgés atteints de démence.
- Le risque de décès est plus élevé lorsque des médicaments comme LOXAPINE sont utilisés chez des patients âgés atteints de démence.

Quelles sont les raisons d'utiliser APO-LOXAPINE?

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

Comment APO-LOXAPINE agit-il?

APO-LOXAPINE agit sur les substances chimiques présentes dans le cerveau permettant la communication entre les cellules nerveuses. Ces substances chimiques sont la dopamine et la sérotonine. On ne sait pas exactement comment agit APO-LOXAPINE. Il semble toutefois qu'il rétablisse l'équilibre entre la dopamine et la sérotonine.

Quels sont les ingrédients de APO-LOXAPINE?

Ingrédient médicinal : loxapine (sous forme de succinate)

Ingrédients non médicinaux : bleu FD&C no 1 (comprimés à 10 mg seulement), cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, jaune D&C no 10 (comprimés à 5 mg et 10 mg), jaune FD&C no 6 (comprimés à 5 mg seulement), lactose, polyéthylène glycol, rouge D&C no 30 (comprimés à 25 mg seulement), silice colloïdale et stéarate de magnésium.

APO-LOXAPINE est offert dans les formes posologiques suivantes :

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

N'utilisez pas APO-LOXAPINE si :

- vous êtes allergique à la loxapine, à l'un des ingrédients de APO-LOXAPINE ou des composants du contenant, ou aux phénothiazines;
- vous êtes atteint d'une affection médicale appelée phéochromocytome (une tumeur de la glande surrénale);
- vous êtes atteint de graves troubles cardiaques ou des vaisseaux sanguins;
- vous avez un problème rénal grave;
- vous avez eu des lésions cérébrales;
- vous avez une maladie du foie;
- vous présentez une anomalie des cellules sanguines, comme une anémie, une faible numération des globules blancs ou des plaquettes;
- vous présentez de la somnolence, une respiration lente ou un pouls faible, causés par certains médicaments ou par l'alcool;
- vous allez recevoir une anesthésie dans la colonne vertébrale ou dans une région du corps (comme un bras, une jambe ou la partie inférieure de votre corps).

Si vous avez l'une de ces affections, il se peut que vous ayez besoin d'un ajustement posologique ou de passer des tests particuliers pour pouvoir utiliser APO-LOXAPINE en toute sécurité.

Afin d'éviter de présenter des effets secondaires et de vous assurer d'utiliser ce médicament de façon adéquate, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre APO-LOXAPINE. Discutez de toute affection ou de tout problème de santé dont vous pourriez être atteint, notamment si :

- vous avez une maladie cardiaque;
- vous avez un glaucome;
- vous présentez une hypertrophie de la prostate;
- vous avez des facteurs de risque de formation de caillots sanguins, comme :
 - des antécédents familiaux de caillots sanguins;
 - un âge supérieur à 65 ans;
 - le tabagisme;
 - l'obésité;
 - une intervention chirurgicale majeure récente (comme un 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 avez une dépendance à l'alcool. Vous ne devez pas prendre APO-LOXAPINE si vous êtes sous les effets de l'alcool;
- vous êtes enceinte. APO-LOXAPINE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que votre médecin juge que les bienfaits que vous allez en tirer surpassent nettement les risques potentiels pour le fœtus;
- vous prenez
 - des barbituriques;

- des antidouleurs;
- des narcotiques;
- des antihistaminiques;
- d'autres médicaments qui vous rendent somnolents;
- vous êtes allergique à ce médicament ou à ses ingrédients;
- vous avez ou avez déjà eu une perte de connaissance ou des convulsions;
- vous allaitez;
- vous avez de la difficulté à uriner;
- vous avez eu ou avez une érection prolongée ou douloureuse;
- vous êtes atteint de la maladie de Parkinson ou de démence à corps de Lewy;
- vous avez des antécédents de cancer du sein.

Avant d'utiliser APO-LOXAPINE, informez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments

- qui vous rendent somnolent, comme
 - les médicaments contre le rhume ou les allergies,
 - les narcotiques pour traiter la douleur,
 - les somnifères,
 - les relaxants musculaires,
 - les médicaments pour traiter les convulsions,
 - les médicaments pour traiter la dépression ou
 - les médicaments pour traiter l'anxiété.

Vous ne devez pas prendre APO-LOXAPINE si ces autres médicaments vous rendent somnolent.

Autres mises en garde :

Conduite et utilisation de machines : Vous ne devez pas conduire ni faire fonctionner de machines jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à APO-LOXAPINE. Certaines personnes ressentent de la somnolence ou présentent une vision trouble lors de la prise de APO-LOXAPINE.

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

- somnolence,
- chute de la tension artérielle quand vous vous levez après avoir été assis ou couché;
- problèmes de vision ou d'élocution.

Cela peut provoquer des chutes pouvant entraîner des fractures ou d'autres blessures liées à une chute. Certains médicaments, maladies ou affections peuvent aggraver cette situation.

Dysphagie : Avisez votre médecin si vous avez de la difficulté à avaler des aliments ou si vous présentez une dysmotilité œsophagienne (problèmes avec votre œsophage), car il y a un risque de pneumonie causée par l'aspiration d'aliments ou de liquides qui pénètrent dans vos poumons.

Effets sur les nouveau-nés : Les bébés nés de mères ayant pris APO-LOXAPINE pendant la grossesse peuvent avoir de graves problèmes de santé. Parfois, les problèmes peuvent s'améliorer d'eux-mêmes. Soyez prêt à obtenir de l'aide médicale immédiatement pour votre bébé :

- s'il a de la difficulté à respirer;
- s'il est excessivement somnolent;
- s'il présente une raideur musculaire ou des muscles mous (comme une poupée en tissu);
- s'il tremble;
- s'il a de la difficulté à s'alimenter.

Pensées suicidaires et aggravation de votre dépression ou d'autres maladies mentales : Vous pouvez parfois penser à vous faire du mal ou à vous tuer si :

- vous êtes déprimé ou
- vous avez d'autres maladies mentales.

Étant donné que les médicaments comme APO-LOXAPINE prennent du temps avant d'agir (en général, cela prend environ deux semaines, mais ça peut être plus long), ces pensées surviennent plus souvent lorsque vous commencez à prendre le traitement.

Si à un quelconque moment vous pensez à vous faire du mal ou à vous tuer, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital. Vous pourriez trouver utile de parler à un parent ou à un ami proche si vous êtes déprimé ou si vous avez d'autres maladies mentales. Demandez-lui de lire ce dépliant. Vous pourriez lui demander :

- s'il croit que votre dépression ou votre maladie mentale s'aggrave ou
- s'il s'inquiète des changements qu'il observe dans votre comportement.

Avant d'utiliser APO-LOXAPINE, indiquez à votre médecin si vous utilisez régulièrement d'autres médicaments qui vous rendent somnolent (comme les médicaments contre le rhume ou les allergies, les médicaments narcotiques pour soulager la douleur, les somnifères, les relaxants musculaires et les médicaments traiter les convulsions, la dépression ou l'anxiété). Vous ne devez pas prendre APO-LOXAPINE si d'autres médicaments vous rendent somnolent.

APO-LOXAPINE 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.

Les personnes qui prennent APO-LOXAPINE

doivent être avisées :

- d'éviter de s'exposer à une chaleur extrême;
- que les médicaments comme APO-LOXAPINE peuvent augmenter la toxicité de certains types d'insecticides (insecticides « organophosphorés »), notamment :
 - les insecticides utilisés en agriculture;
 - pour traiter les animaux (produits antipuces et antitiques); et
 - pour éliminer les organismes nuisibles dans la maison et le jardin.

Faites preuve de prudence si vous devez utiliser ces produits pendant le traitement par APO-LOXAPINE.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec APO-LOXAPINE :

- médicaments contre l'anxiété
- antidépresseurs
- relaxants musculaires
- anticonvulsivants
- médicaments pour traiter l'hypertension
- cabergoline
- métrizamide
- guanéthidine
- guanadrel
- grépaflouxacine
- sparfloxacin
- lithium
- cisapride
- médicaments à effets atropiniques
- analgésiques narcotiques (p. ex. la codéine)
- médicaments utilisés pour favoriser le sommeil
- antihistaminiques qui provoquent une somnolence (p. ex. la diphenhydramine)
- médicaments susceptibles de vous rendre somnolent
- déhydroépiandrostérone
- métoclopramide
- zotépine

De nombreux produits contre la toux et le rhume contiennent des ingrédients qui peuvent occasionner de la somnolence. Avant de prendre un médicament contre la toux et le rhume, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien comment utiliser ces produits de façon sécuritaire. Ne commencez pas à prendre et n'arrêtez pas de prendre un médicament sans l'accord d'un médecin ou d'un pharmacien.

Comment prendre APO-LOXAPINE :

Prenez ce médicament par la bouche, exactement de la manière prescrite. Au cours des premiers jours, il est possible que votre médecin augmente graduellement votre dose pour permettre à votre organisme de s'habituer au médicament. Ne prenez pas ce médicament plus souvent et n'augmentez pas la dose sans avoir consulté 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 l'accord de votre médecin.

Votre médecin déterminera la dose qui vous convient le mieux.

Posologie habituelle :

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

comprimés avec un grand verre d'eau.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une dose trop élevée de APO-LOXAPINE (ou que la personne dont vous prenez soin a pris une dose trop élevée), communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Les symptômes de surdosage peuvent comprendre les suivants :

- agitation et confusion,
- somnolence,
- étourdissements,
- raideur ou contractions musculaires,
- augmentation de la salivation,
- difficulté à avaler,
- faiblesse,
- perte d'équilibre ou de coordination,
- pouls faible,
- battements de cœur lents,
- respiration faible ou superficielle,
- évanouissement, ou
- crise convulsive (convulsions).

Dose manquée

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que possible. Toutefois, s'il est presque temps de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas la dose omise et revenez à l'horaire habituel. Ne prenez pas deux doses à la fois.

Quels sont les effets secondaires possibles de APO-LOXAPINE?

Les effets secondaires possibles de APO-LOXAPINE ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous présentez des effets secondaires ne figurant pas dans cette liste, informez-en votre professionnel de la santé.

Comme les autres médicaments, APO-LOXAPINE peut causer certains effets secondaires. Ces effets secondaires peuvent être mineurs et temporaires. Cependant, certains peuvent être graves et nécessiter de consulter un médecin.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- transpiration,
- incontinence urinaire ou difficulté à uriner,
- constipation grave,
- étourdissements,
- somnolence,
- sécheresse de la bouche,

- congestion nasale,
- nausées et vomissements,
- céphalées,
- changements dans les règles,
- modifications de la libido,
- gonflement des seins et production de lait, chez l'homme comme chez la femme,
- variations de poids,
- vision trouble,
- démangeaisons,
- desquamation de la peau,
- insomnie,
- faiblesse et
- ecchymose (bleu) ou saignement inhabituel.

Si l'un de ces effets vous affecte gravement, dites-le à votre médecin.

Votre médecin doit vérifier votre poids avant d'instaurer le traitement par APO-LOXAPINE, et il continuera à le faire aussi longtemps que vous recevrez le traitement.

Votre médecin doit effectuer des analyses sanguines avant de commencer le traitement par APO-LOXAPINE pour surveiller votre taux de sucre dans le sang (glycémie) ainsi que le nombre de globules blancs qui combattent les infections. Votre médecin doit continuer de surveiller votre sang aussi longtemps que vous recevrez le traitement.

Vous pourriez être exposé à un risque accru de fractures osseuses dues à l'ostéoporose si vous présentez :

- des taux élevés d'une hormone appelée prolactine (mesurés par une analyse de sang) et
- une affection appelée hypogonadisme (faible

taux d'hormones sexuelles). Cela peut se produire chez les hommes et chez les femmes.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme /effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓

Syndrome malin des neuroleptiques :tout groupe de symptômes qui pouvant comprendre : forte fièvre, transpiration, raideur musculaire, accélération du rythme cardiaque, respiration rapide et confusion, somnolence ou agitation			✓
Symptômes extrapyramidaux : raideur musculaire, spasmes corporels, roulement des yeux vers le haut, réflexes exagérés, bave, difficulté à bouger quand et comme vous le voulez			✓
Battements de cœur rapides ou irréguliers		✓	
Crises convulsives ou convulsions			✓
Caillots de sang : enflure, douleur et rougeur au niveau d'un bras ou d'une jambe, qui peut être chaud au toucher. Vous pourriez éprouver soudainement des douleurs à la poitrine, de la difficulté à respirer ou des palpitations cardiaques.		✓	
Érection prolongée (persistant plus de 4 heures) et douloureuse			✓
Dyskinésie tardive : mouvements ou secousses incontrôlables du corps, du visage, des yeux ou de la langue, étirements du cou et du corps		✓	
Tension artérielle basse : sensation de tête légère ou évanouissement, surtout en se levant après avoir été couché ou assis		✓	

Tension artérielle élevée : céphalées, troubles visuels, nausées et vomissements		✓	
Diminution de la transpiration		✓	
Ictère (jaunisse) : coloration jaune de la peau et du blanc des yeux, urines foncées		✓	
Infection respiratoire : fièvre, symptômes pseudo-grippaux (ressemblant à ceux de la grippe), toux, difficulté à respirer ou respiration rapide		✓	
Constipation d'apparition nouvelle ou qui s'aggrave		✓	
Acathisie : sensation d'agitation, incapacité à rester immobile		✓	
Changements de la vision : vision trouble, glaucome ou autre trouble oculaire		✓	
Augmentation de la glycémie : mictions fréquentes, soif et faim	✓		
Sensations de dépression, d'anxiété ou d'agressivité	✓		
RARE			
Diminution du nombre de globules blancs dans le sang : infections, fatigue, fièvres, courbatures, douleurs et symptômes pseudo-grippaux (ressemblant à ceux de la grippe)			✓
TRÈS RARE			
Changements marqués de la température (habituellement lorsque plusieurs facteurs se présentent en même temps, dont l'exposition à des températures extrêmes de chaleur ou de froid)			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- [consultant la page Web consacrée à la déclaration des effets indésirables \(https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets

Conservation :

Conservez le produit à la température ambiante (15 à 25 °C). Ne l'utilisez pas après la date de péremption indiquée sur la bouteille.

Gardez le produit hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-LOXAPINE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez obtenir la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé et qui comprend les renseignements sur le médicament destinés aux patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent feuillet a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 3 février 2022