

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

PrNOZINAN®

Injection de chlorhydrate de méthotriméprazine

Solution, dosée à 25 mg/mL méthotriméprazine sous forme de chlorhydrate de méthotriméprazine,
voies intramusculaire et intraveineuse

USP

Neuroleptique

Neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Str. 23,
40764 Langenfeld
Germany

Date d'approbation initiale :
15 novembre 2023

Importé et distribué par
Xediton Pharmaceuticals Inc,
2020 Winston Park Drive, Suite 402
Oakville, Ontario L6H 6X7

Numéro de contrôle de la présentation : 279974

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS, 1.1 Enfants	09/2022
1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées	09/2022
2 CONTRE-INDICATIONS	09/2022
3 ENCADRÉ DES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	09/2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	09/2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	09/2022

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE 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 DES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.3 Administration.....	6
4.4 Dose oubliée.....	7
5 SURDOSAGE.....	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières.....	15
7.1.1 Femmes enceintes	15
7.1.2 Allaitement.....	15

7.1.4	Personnes âgées (≥ 65 ans).....	15
8	EFFETS INDÉSIRABLES	16
8.1	Aperçu des effets indésirables	16
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques	16
8.3	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	17
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	19
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	19
9.3	Interactions médicament-comportement.....	19
9.4	Interactions médicament-médicament.....	19
9.5	Interactions médicament-aliment.....	21
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	21
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	21
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
10.1	Mécanisme d'action	21
	NOZINAN est doté de propriétés antipsychotiques, tranquillisantes, anxiolytiques, sédatives et analgésiques.	21
10.2	Pharmacodynamique.....	21
10.3	Pharmacocinétique.....	21
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	22
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	22
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	22
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	22
14	ESSAIS CLINIQUES.....	23
15	MICROBIOLOGIE.....	23
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	23
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	24

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

NOZINAN (solution injectable de chlorhydrate de méthotriméprazine) est indiqué dans les cas suivants :

- Troubles psychotiques : schizophrénies aiguës et chroniques, psychoses séniles, syndromes maniaco-dépressifs.
- Analgésique : pour soulager les douleurs dues au cancer ou au zona, les névralgies du trijumeau, les névralgies intercostales, les algies des amputés, les douleurs musculaires; et comme adjuvant analgésique postopératoire;
- Antiémétique : pour combattre les nausées et les vomissements d'origine centrale;
- Sédatif : pour traiter l'insomnie.

1.1 Enfants

Enfants (<1 an) : Contre-indiqué Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.

Enfants (1 à 18 ans) : 4.2 Dose recommandée et modification posologique

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 4.2 Dose recommandée et modification posologique).

NOZINAN n'est pas indiqué pour le traitement des patients atteints de démence. Voir 3 Encadré des mises en garde et précautions importantes.

2 CONTRE-INDICATIONS

NOZINAN est contre-indiqué chez les enfants de moins de 1 an, en raison du lien possible entre les produits de la classe des phénothiazines et le syndrome de mort subite du nourrisson (SMSN).

NOZINAN (solution injectable de chlorhydrate de méthotriméprazine) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la méthotriméprazine, à d'autres phénothiazines, ou encore à tout autre ingrédient qui entre dans la composition de ce produit ou de son contenant;
- neuroleptiques concomitants, y compris les dopaminergiques;
- coma ou dépression du SNC dus à l'alcool, aux hypnotiques, aux analgésiques ou aux narcotiques;
- dyscrasie sanguine, y compris agranulocytose;
- dépression de la moelle osseuse;
- insuffisance hépatique;
- lésions cérébrales;
- phéochromocytome;
- collapsus circulatoire/hypotension grave ou trouble cardiaque grave;
- myasthénie grave;
- anesthésie régionale ou rachidienne;
- risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthroprostatiques

- risque de glaucome à angle fermé.

3 ENCADRÉ DES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Patients atteints de démence : Les patients âgés atteints de psychose liée à la démence et traités par des antipsychotiques présentent un risque accru de décès par rapport à ceux traités par placebo. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, et 7.1.4 Populations particulières, Personnes âgées.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Une hypotension orthostatique peut survenir au début du traitement lorsque de fortes doses de NOZINAN sont administrées par voie parentérale. Les patients chez lesquels le traitement est amorcé par voie parentérale doivent garder le lit pendant les premiers jours.

Les patients doivent rester couchés pendant au moins une heure après l'injection en raison du risque d'hypotension (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique).

Des évaluations médicales et de laboratoire doivent être réalisées avant le début du traitement, afin d'écartier les facteurs de risque cardiovasculaire (en particulier l'arythmie ventriculaire et l'allongement de l'intervalle QT) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8.5 Effets indésirables après commercialisation).

Le traitement par NOZINAN doit être initié à faibles doses chez les patients atteints d'artériosclérose ou de problèmes cardiovasculaires.

Une surveillance attentive du traitement par la méthotriméprazine est nécessaire chez les patients présentant certaines maladies cardiovasculaires, en raison des effets de type quinidine, induisant une tachycardie et une hypotension, de cette classe de produits (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 5 SURDOSAGE).

Tous les facteurs de risque potentiels de thromboembolie veineuse (TEV) doivent être identifiés et des mesures préventives doivent être prises avant le début du traitement par NOZINAN (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8.2 Effets indésirables des essais cliniques).

La prudence s'impose en raison des effets anticholinergiques de NOZINAN chez les patients atteints de glaucome et d'hypertrophie prostatique.

Au cours d'un traitement à long terme, des tests périodiques de la fonction hépatique doivent être effectués. En outre, une numération formule sanguine complète (NFS) doit être effectuée régulièrement et les médecins doivent surveiller tout signe de dyscrasie sanguine.

NOZINAN doit être utilisé avec prudence chez les patients épileptiques, car les phénothiazines, y compris NOZINAN, peuvent abaisser le seuil des convulsions (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Convulsions 8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Il est conseillé d'administrer un anticonvulsivant approprié aux patients épileptiques recevant un traitement par NOZINAN.

Une surveillance attentive des patients atteints d'insuffisance rénale grave est recommandée, en raison du risque d'accumulation.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance initiale et périodique de la glycémie et du poids corporel.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent éviter l'exposition directe au soleil en raison du risque de photosensibilisation.

Il est fortement conseillé aux patients de ne pas consommer de boissons alcoolisées ou de prendre des médicaments contenant de l'alcool pendant le traitement par NOZINAN.

Les phénothiazines peuvent s'additionner ou potentialiser l'action d'autres dépresseurs du SNC tels que les opiacés ou autres analgésiques, les barbituriques ou autres sédatifs, les anesthésiques généraux ou l'alcool.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie doit être ajustée selon l'indication et les besoins du sujet. En présence de sédation diurne trop importante, administrer de préférence des doses plus faibles pendant le jour et une dose plus forte le soir. Les patients doivent rester allongés pendant au moins une heure après l'injection, en raison du risque d'hypotension.

Adultes

Voie intramusculaire : dose totale quotidienne de 75 à 100 mg, devant être fractionnée en injections de 25 mg pratiquées par injection intramusculaire profonde 3 ou 4 fois par jour, en pleine masse musculaire. Lorsqu'il est administré comme adjuvant analgésique postopératoire, la dose moyenne varie de 10 à 25 mg toutes les 8 heures, ce qui équivaut à 20 à 40 mg par voie orale. Si NOZINAN est administré en même temps que des narcotiques, les doses de ceux-ci doivent être réduites en conséquence.

Enfants

Voie intramusculaire : une dose journalière totale de 0,0625 à 0,125 mg/kg, donnée une fois par jour ou en doses fractionnées. Substituer la voie orale à la voie parentérale aussitôt que possible.

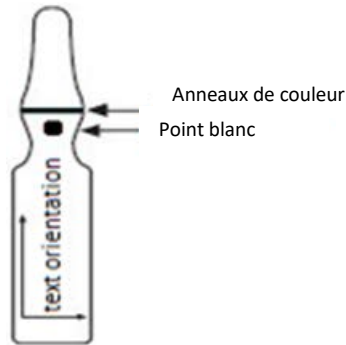
Voie intraveineuse : dans le contexte des soins palliatifs, 0,0625 mg/kg/jour dans 250 mL de soluté glucosé à 5 %, administré en perfusion lente (de 20 à 40 gouttes à la minute).

4.3 Administration

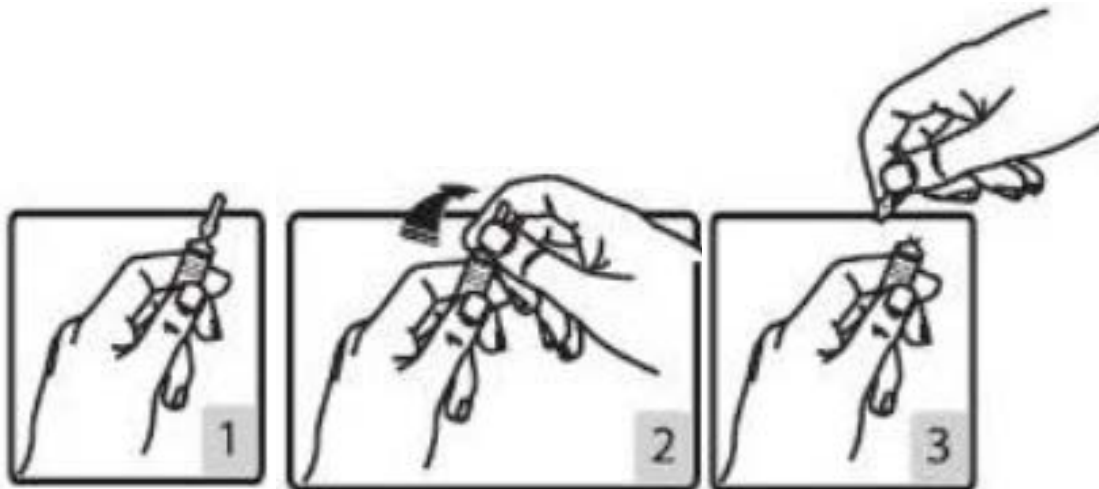
Ne pas utiliser si la solution est trouble ou décolorée, ou si elle présente des particules ou des signes de fuite.

Instructions pour l'ouverture des ampoules

Les ampoules de NOZINAN présentent un point faible dans le tube de verre situé sous le point blanc, pour faciliter l'ouverture de l'ampoule sans force excessive.



- Tenez la partie inférieure de l'ampoule à la verticale avec une main. S'il y a du liquide dans le haut ou la tige de l'ampoule, tapotez doucement le haut pour le déplacer vers le bas de l'ampoule.
- Placez l'ampoule comme indiqué sur l'image 1, avec votre pouce au niveau ou au-dessous de la tige, pointant vers le point blanc. N'exercez pas de pression excessive sur le cylindre de l'ampoule.
- De l'autre main, saisissez le haut de l'ampoule, en plaçant le pouce sur le point blanc en haut de l'ampoule comme indiqué sur l'image 2. La position correcte du pouce ciblera la pression sur le point de rupture (tige) de l'ampoule juste en dessous du point blanc.
- Tout en maintenant le pouce sur le point blanc, repoussez doucement le point loin de vous (comme l'indique la flèche dans la Figure 2) tout en appliquant une contre-pression avec l'index de la même main (pivot). Vos deux mains ne doivent pas :
 - s'écarter (action de déchirure);
 - se rapprocher l'une de l'autre;
 - se tordre.



4.4 Dose oubliée

Si vous avez oublié une injection, faites-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli, sauf s'il est presque temps de vous administrer la dose suivante. Dans ce cas, sautez la dose oubliée et administrez-vous la prochaine dose selon l'horaire habituel. Ne vous injectez pas une double dose pour compenser

une dose oubliée.

5 SURDOSAGE

L'administration de fortes doses entraîne une dépression du système nerveux central se manifestant par une léthargie, une dysarthrie, une ataxie, de la stupeur, une altération de la conscience menant au coma, des convulsions; une mydriase; des symptômes cardiovasculaires (associés à un risque d'allongement de l'intervalle QT) comme une hypotension, une tachycardie ventriculaire et une arythmie; une dépression respiratoire ou une hypothermie. Ces effets peuvent être potentialisés par la prise concomitante d'autres médicaments ou d'alcool. Un syndrome anticholinergique peut survenir. L'apparition d'un syndrome parkinsonien grave est également possible.

Symptômes : Les symptômes d'intoxication aiguë comprennent la simple dépression du SNC, les spasmes, les tremblements, les convulsions toniques et cloniques, le coma accompagné d'hypotension et de dépression respiratoire.

Traitement : Il n'y a pas d'antidote spécifique. Après lavage gastrique, amorcer un traitement symptomatique. Les émétiques à action centrale sont inefficaces en raison des effets antiémétiques de NOZINAN.

Hypotension : Soluté glucosé à 5 %. Si un hypertenseur est nécessaire, utiliser dans le soluté la noradrénaline ou la phényléphrine, mais non l'adrénaline qui peut aggraver l'hypotension.

Dépression respiratoire : Oxygène par inhalation, ou respiration contrôlée après intubation trachéale.

Infection respiratoire : Antibiotique à large spectre.

Manifestations extrapyramidales : Un antiparkinsonien ou l'hydrate de chloral, mais utiliser ce dernier avec précaution à cause de son effet dépresseur sur la respiration.

Utiliser avec prudence les stimulants du système nerveux central.

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
Intraveineuse (IV) Intramusculaire (IM)	Chaque mL contient 25 mg de méthotriméprazine base (sous forme de chlorhydrate)	Acide ascorbique à 0,1 %, chlorure de sodium à 0,65 %, eau pour préparations injectables et sulfite de sodium à 0,05 %

La solution injectable NOZINAN dosée à 25 mg/mL (base de méthotriméprazine sous forme de chlorhydrate) est offerte en boîte de 10 ampoules de verre ambré de 1 mL.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter 3 ENCADRÉ DES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Généralités

Des symptômes de sevrage aigus, tels que nausées, vomissements, céphalées, anxiété, agitation, dyskinésie, dystonie, troubles de la thermorégulation et insomnie, ont été signalés, quoique très rarement, après l'arrêt subit du traitement par de fortes doses de neuroleptiques.

Des rechutes peuvent également se produire, et des réactions extrapyramidales ont été signalées. Il est donc conseillé de cesser le traitement de façon progressive. Des symptômes de sevrage peuvent survenir après un traitement, sans égard à la dose administrée. Le sevrage du traitement doit se faire sous étroite surveillance médicale.

Régulation de la température corporelle :

Une altération de la capacité de l'organisme à diminuer la température centrale a été rapportée avec les médicaments antipsychotiques. La prudence est recommandée en cas de prescription de NOZINAN à des patients susceptibles d'être exposés à certaines situations pouvant contribuer à une augmentation de la température centrale, p. ex. exercice physique intense, exposition à une chaleur extrême, traitement concomitant par des médicaments ayant une activité anticholinergique ou tendance à la déshydratation.

Patients âgés :

NOZINAN devrait être évité chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

NOZINAN n'est pas indiqué pour le traitement de la démence (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées).

Une étroite surveillance s'impose lorsque la méthotriméprazine est administrée à des patients âgés qui présentent une vulnérabilité accrue à l'hypotension orthostatique, à la sédation et aux effets extrapyramidaux; une constipation chronique (risque d'iléus paralytique) ou une possible hypertrophie de la prostate.

La prudence est de mise lors de l'administration de NOZINAN à des personnes âgées en raison de leur sensibilité particulière aux médicaments agissant sur le système nerveux central. Il est recommandé d'entreprendre le traitement à dose réduite. Les patients âgés présentent un risque accru de parkinsonisme d'origine médicamenteuse, surtout après une utilisation prolongée du médicament.

NOZINAN doit être employé avec prudence chez les personnes âgées, en particulier par temps très chaud ou très froid (risque d'hyperthermie ou d'hypothermie).

Cardiovasculaire

NOZINAN doit être évité chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

Hypotension : Une hypotension, généralement orthostatique, peut se produire, surtout chez les personnes âgées et les patients alcooliques. Ces effets peuvent s'ajouter à ceux d'autres agents hypotenseurs. Il faut être particulièrement prudent chez les patients chez qui une crise hypotensive

serait indésirable, comme ceux qui souffrent d'artériosclérose ou d'autres maladies cardiovasculaires.

Intervalle QT : Comme avec les autres neuroleptiques, on a signalé de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT lors de l'emploi de NOZINAN. Les neuroleptiques phénothiaziniques peuvent intensifier l'allongement de l'intervalle QT et ainsi augmenter le risque d'arythmies ventriculaires graves comme les torsades de pointes, qui peuvent être mortelles (mort subite). Le risque d'allongement de l'intervalle QT est surtout accru en présence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie ou d'un allongement congénital ou acquis (c.-à-d. d'origine médicamenteuse) de l'intervalle QT. Avant d'amorcer un traitement neuroleptique, on devrait, si le contexte clinique le permet, procéder à un examen médical et aux examens de laboratoire appropriés pour exclure les facteurs de risque éventuels et répéter cette évaluation au besoin pendant le traitement (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

NOZINAN doit être employé avec prudence chez les patients qui ont des facteurs de risque ou des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC), ainsi que les patients présentant des facteurs de risque de thromboembolie.

Dépendance/tolérance

Le plus souvent, les phénothiazines n'entraînent pas de dépendance psychique. Cependant, des cas de gastrite, de nausées, de vomissements, de vertiges et de tremblements ont été signalés après l'arrêt brutal d'un traitement à forte dose.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

NOZINAN, comme d'autres antipsychotiques, est susceptible d'altérer le jugement, la réflexion ou les capacités motrices.

Il faut informer les patients du risque de somnolence, d'étourdissements et de vision trouble et leur recommander de s'abstenir de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie, en particulier durant les premiers jours du traitement, jusqu'à ce qu'ils connaissent les effets de NOZINAN sur eux.

Endocrinien/métabolisme

NOZINAN doit être évité chez les patients atteints d'hypothyroïdie ou de phéochromocytome.

Hyperglycémie : Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose ont été signalés chez des patients traités par NOZINAN. Une acidocétose diabétique est survenue chez des patients qui ne présentaient pas d'antécédents connus d'hyperglycémie. On doit mesurer la glycémie et le poids corporel des patients avant la mise en route du traitement, puis périodiquement par la suite.

Hyperprolactinémie : Une hyperprolactinémie de longue durée, lorsqu'elle est associée à un hypogonadisme, peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse chez les sujets féminins et masculins.

Gastro-intestinal

De très rares cas de colite nécrosante pouvant mettre la vie en danger ont été signalés (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Génito-urinaire

Des rares cas de priapisme ont été rapportés chez des personnes sous antipsychotique, tel que NOZINAN. Cet effet indésirable, également associé à l'emploi d'autres antipsychotiques, ne semblait pas être en corrélation avec la dose administrée ni avec la durée du traitement. Le priapisme serait vraisemblablement dû à une réduction relative du tonus sympathique.

Hématologique

NOZINAN doit être évité chez les patients présentant une agranulocytose.

Troubles hématologiques :

On a signalé des cas de neutropénie, de granulocytopénie et d'agranulocytose au cours de l'utilisation d'antipsychotiques. Il est donc recommandé d'effectuer un hémogramme avant la mise en route du traitement par NOZINAN, puis périodiquement au cours du traitement. La plupart des cas d'agranulocytose associé à l'administration de dérivés des phénothiazines sont survenus entre la quatrième et la dixième semaine de traitement. Par conséquent, pendant cette période, il faut observer les patients sous traitement prolongé en portant une attention à l'apparition de signes tels que maux de gorge, fièvre et faiblesse. L'apparition d'infections inexplicables ou d'une fièvre pourrait témoigner d'une dyscrasie sanguine (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES) et commande un examen hématologique immédiat.

Troubles vasculaires :

On a signalé des cas de thromboembolie veineuse, parfois mortelle, avec des médicaments antipsychotiques. Par conséquent, NOZINAN doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque de thromboembolie (voir 8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Au cours d'essais cliniques randomisés, contrôlés contre placebo, réalisés dans une population de patients âgés atteints de démence et traités par certains antipsychotiques atypiques, on a observé un risque d'événements cérébrovasculaires multiplié par 3. Le mécanisme de cette augmentation du risque n'est pas connu. Une augmentation du risque avec d'autres antipsychotiques ou d'autres populations de patients ne peut être exclue. NOZINAN doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral (voir 7.1.4 Personnes âgées).

Hépatique

NOZINAN doit être évité chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique.

Immunitaire

NOZINAN doit être évité chez les patients atteints de myasthénie grave.

Le patient doit toujours être informé qu'en cas de fièvre, de mal de gorge ou de toute autre infection, il doit immédiatement aviser son médecin et subir un hémogramme. Il faut cesser le traitement si l'hémogramme révèle des changements marqués (hyperleucocytose, granulocytopénie).

Des réactions d'hypersensibilité telles que l'urticaire et l'angioedème ont été rapportées lors de l'utilisation de NOZINAN. En cas de réaction allergique au NOZINAN, le traitement par NOZINAN doit être interrompu et un traitement symptomatique approprié doit être instauré (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Surveillance et examens de laboratoire

Les évaluations suivantes doivent être effectuées avant et périodiquement pendant le traitement par NOZINAN.

- Glycémie et poids corporel.
- Formule sanguine complète (CBC).
- Numération leucocytaire et différentielle et tests de la fonction hépatique.
- Un mal de gorge, une fièvre et une faiblesse chez les patients sous traitement prolongé peuvent indiquer une agranulocytose. Si ces symptômes apparaissent, arrêter le médicament et effectuer des tests de la fonction hépatique.
- La pression artérielle.
- Fonction rénale.

Neurologique

Syndrome malin des neuroleptiques:

Un complexe de symptômes potentiellement mortel, parfois appelé syndrome malin des neuroleptiques (SMN), a été signalé chez des patients prenant des antipsychotiques, dont NOZINAN.

Le SNM se caractérise par une pâleur, une hyperthermie, une rigidité musculaire, une altération de la conscience et des signes d'instabilité du système nerveux autonome, notamment une tension artérielle irrégulière, une tachycardie, des arythmies et une diaphorèse. D'autres signes peuvent comprendre une élévation du taux sérique de créatine-kinase, une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë.

Lorsque le SMN est suspecté, il faut immédiatement interrompre le traitement par NOZINAN et mettre en place un traitement et une surveillance intensifs des symptômes.

Pour établir un diagnostic, il est important d'identifier les cas où la présentation clinique comprend à la fois une maladie médicale grave (par exemple, une pneumonie, une infection systémique, etc.) et des signes et symptômes extrapyramidaux non traités ou insuffisamment traités. D'autres considérations importantes dans le diagnostic différentiel incluent la toxicité anticholinergique centrale, le coup de chaleur, la fièvre médicamenteuse et la pathologie primaire du système nerveux central.

La prise en charge du SMN doit comprendre : (1) l'arrêt immédiat de la prise d'antipsychotiques, y compris NOZINAN, et des autres médicaments non essentiels au traitement concomitant; (2) un traitement intensif des symptômes et une surveillance du patient; et (3) le traitement de tout problème médical grave concomitant pour lequel des traitements spécifiques sont disponibles. Il n'y a pas d'accord général sur les schémas de traitement pharmacologique spécifiques pour le SMN sans complications.

Si un patient a besoin d'un traitement antipsychotique après s'être rétabli d'un SMN, la réintroduction éventuelle du traitement médicamenteux doit être soigneusement envisagée. Le patient doit être surveillé de près, car des cas de récurrence du SMN ont été signalés.

Maladie de Parkinson :

Sauf dans des circonstances exceptionnelles, NOZINAN ne doit pas être administré à des patients atteints de la maladie de Parkinson.

Dyskinésie tardive : (voir aussi 8.2 système nerveux central)

Un syndrome caractérisé par des mouvements dyskinétiques involontaires, potentiellement irréversibles, peut se développer chez les patients traités par des antipsychotiques conventionnels. Bien que la prévalence de la dyskinésie tardive avec les antipsychotiques conventionnels semble être la plus élevée chez les personnes âgées, en particulier chez les femmes âgées, il est impossible de se fier aux estimations de la prévalence pour prédire, au début du traitement, quels patients sont susceptibles de développer ce syndrome.

On pense que le risque de développer une dyskinésie tardive et la probabilité qu'elle devienne irréversible augmentent avec la durée du traitement et la dose cumulative totale de médicaments antipsychotiques administrés au patient. Cependant, le syndrome peut se développer, bien que beaucoup plus rarement, après des périodes de traitement relativement brèves à faibles doses.

Il n'existe pas de traitement connu pour les cas confirmés de dyskinésie tardive, mais il arrive que le syndrome disparaisse, partiellement ou complètement, si le traitement antipsychotique est interrompu.

Cependant, le traitement antipsychotique lui-même peut inhiber (ou inhiber partiellement) les signes et les symptômes de la dyskinésie tardive, ce qui peut éventuellement masquer la maladie sous-jacente.

L'effet de cette inhibition des symptômes sur l'évolution à long terme du syndrome est inconnu.

NOZINAN doit être prescrit de façon à réduire au minimum le risque de dyskinésie tardive. On devrait administrer la dose efficace minimale pendant la plus courte durée possible, et interrompre le traitement dès que l'état du patient le permet ou lorsqu'on n'obtient pas de réponse satisfaisante. Si les signes et les symptômes de dyskinésie tardive apparaissent pendant le traitement, l'interruption de l'administration de NOZINAN doit être envisagée.

Ophthalmologie

NOZINAN doit être évité chez les patients ayant des antécédents de glaucome à angle fermé. Les phénothiazines ont été associées à une rétinopathie et à des dépôts lenticulaires ou cornéens. Arrêter le traitement par NOZINAN si des modifications rétinienne sont observées.

Considérations périopératoires

Les patients psychotiques prenant de fortes doses de phénothiazine et devant subir une intervention chirurgicale doivent être soigneusement surveillés pour déceler d'éventuels phénomènes hypotensifs. De plus, il faut se rappeler que des quantités réduites d'anesthésiques ou de dépresseurs du SNC peuvent être nécessaires.

Rénal

NOZINAN doit être évité chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal ou une hypertrophie de la prostate.

La fonction rénale des patients sous traitement à long terme par NOZINAN doit être surveillée, en raison du risque d'accumulation. Si des valeurs anormales sont observées, arrêter le médicament. Les patients susceptibles de développer une rétention urinaire doivent être surveillés attentivement. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Santé reproductive : effets potentiels sur les femmes et les hommes

● **Fertilité**

On ne dispose d'aucune donnée sur la fertilité chez l'animal. Chez l'humain, en raison des interactions avec les récepteurs de la dopamine, NOZINAN peut causer une hyperprolactinémie pouvant être associée à une diminution de la fertilité chez la femme. Certaines données donnent à penser qu'un traitement par Nozinan est associé à une diminution de la fertilité chez l'homme.

● **Risque tératogène**

Effets non tératogènes :

Les nouveau-nés qui ont été exposés à des antipsychotiques, y compris NOZINAN, au cours du troisième trimestre de la grossesse présentent un risque de :

- troubles neurologiques, comme des symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage à la suite de l'accouchement. On signale des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, et de somnolence.
- troubles respiratoires à divers degrés, allant de la tachypnée à la détresse respiratoire et à la bradycardie. Bien que ces effets soient survenus le plus souvent lorsque d'autres médicaments, tels que des psychotropes et des antimuscariniques, ont été administrés en concomitance avec NOZINAN ils peuvent également être associés à des antipsychotiques employés seuls.
- signes liés aux propriétés atropiniques des phénothiazines : iléus méconial, retard à l'émission du méconium, ballonnements, tachycardie et des difficultés d'alimentation initiales chez le nouveau-né, peuvent également survenir.

La gravité de ces complications varie : dans certains cas, les symptômes ont été spontanément résolutifs, alors que dans d'autres cas, les nouveau-nés ont dû recevoir des soins intensifs de soutien ou être hospitalisés durant une période prolongée. On recommande d'assurer le suivi et le traitement adéquats des nouveau-nés dont la mère reçoit NOZINAN.

Malformations congénitales :

Les études évaluant la toxicité de cet agent sur l'appareil reproducteur de l'animal sont insuffisantes. La plupart des études indiquent que les phénothiazines ne sont pas tératogènes, mais des cas de malformations ont été rapportés chez des nourrissons qui y avaient été exposés *in utero* durant le premier trimestre de la grossesse. Le risque de malformations congénitales ne peut pas être exclu.

Crises d'épilepsie

NOZINAN doit être utilisé avec prudence chez les patients épileptiques, car les phénothiazines, y compris le NOZINAN, peuvent abaisser le seuil des convulsions. Il est conseillé d'administrer un médicament anticonvulsivant approprié aux patients épileptiques recevant un traitement par NOZINAN.

Sensibilité/Résistance

Les phénothiazines comme le NOZINAN peuvent altérer la sensibilité et l'adaptation aux changements de température ambiante, si bien que l'hyperthermie fatale et les coups de chaleur sont des complications possibles.

Peau

Une photosensibilité peut se produire. Les patients doivent utiliser des écrans solaires lorsqu'ils sont exposés à la lumière du soleil pendant des périodes prolongées.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'emploi de NOZINAN n'est pas recommandé chez les femmes enceintes ni chez les femmes aptes à procréer qui n'utilisent pas de moyen de contraception, à moins que les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

Lactation :

Les phénothiazines peuvent être excrétées dans le lait maternel; l'allaitement n'est donc pas recommandé durant le traitement par NOZINAN. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS

7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Il est possible qu'un iléus paralytique, pouvant même entraîner la mort, se produise, des mesures appropriées doivent être prises en cas de constipation.

NOZINAN n'est pas indiqué pour le traitement des patients âgés présentant une psychose liée à la démence.

Mortalité chez les patients âgés atteints de psychose attribuable à la démence

La mort est plus fréquente chez les patients âgés atteints de psychose liée à la démence et traités par des antipsychotiques.

Dans une méta-analyse de 13 essais cliniques contrôlés, les patients âgés atteints de démence et traités par des antipsychotiques atypiques présentaient un risque accru de mortalité par rapport au placebo.

D'après des études menées par observation, l'emploi d'antipsychotiques pourrait accroître le risque de mortalité chez cette population. Il est difficile de déterminer dans quelle mesure l'augmentation de la mortalité observée dans les études d'observation peut être attribuée au médicament antipsychotique plutôt qu'à une ou plusieurs caractéristiques des patients.

Effets indésirables vasculaires cérébraux (AVC, etc.) chez les patients âgés atteints de démence

Lors d'études cliniques avec répartition aléatoire, on a observé un risque trois fois supérieur d'effets indésirables vasculaires cérébraux chez les patients atteints de démence qui ont reçu un traitement par certains antipsychotiques atypiques par rapport à ceux qui ont reçu un placebo. On ne connaît pas le phénomène à l'origine de cette élévation du risque. Les données ne sont pas suffisantes pour déterminer si le risque est plus grand avec Nozinan, mais cette éventualité associée à d'autres antipsychotiques ou à d'autres populations de patients ne peut être exclue.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables des différentes phénothiazines varient en type, en fréquence et en mécanisme d'apparition, c'est-à-dire que certains sont liés à la dose, tandis que d'autres impliquent une sensibilité individuelle du patient. Certains effets indésirables peuvent être plus susceptibles de se produire, ou se produire avec plus d'intensité, chez les patients présentant des problèmes médicaux particuliers, par exemple, des patients souffrant d'insuffisance mitrale ou de phéochromocytome ont présenté une hypotension sévère après l'administration des doses recommandées de certaines phénothiazines.

Il a été observé que les phénothiazines exercent des effets sédatifs marqués et ont un potentiel certain d'induire un syndrome parkinsonien, de provoquer une hépatite cholestatique avec ictère obstructif intrahépatique et de susciter des réactions dermatologiques.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les effets indésirables suivants n'ont pas tous été rapportés avec tous les dérivés de la phénothiazine, mais ils ont été rapportés avec un ou plusieurs d'entre eux, et il convient de les garder à l'esprit lorsque des médicaments de cette classe sont administrés.

Les effets indésirables peuvent être classés comme suit :

Effets sur le système nerveux autonome : Sécheresse de la bouche et, occasionnellement chez certains sujets âgés, rétention urinaire et tachycardie. On doit avertir les patients du risque de constipation grave associé au traitement par Nozinan et leur demander d'aviser leur médecin s'ils sont aux prises avec une constipation ou si cette dernière s'aggrave, car ils pourraient devoir prendre des laxatifs.

Effets sur le sang : De rares cas d'agranulocytose ont été signalés. Des cas de neutropénie et de granulocytopenie ont également été signalés.

Effets sur l'appareil cardiovasculaire : On peut observer une hypotension orthostatique lorsque le traitement est institué par voie parentérale. On a signalé de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT. Cas de mort subite pouvant être d'origine cardiaque (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 9.4 Interactions médicament-médicament) ainsi que d'autres cas de mort subite inexpliquée chez des patients recevant des neuroleptiques phénothiaziniques.

Effets sur le système nerveux central : De la somnolence peut apparaître au début du traitement, mais elle se dissipe peu à peu au cours des premières semaines ou cède à l'ajustement de la posologie. On a signalé des cas d'état confusionnel, de délire et de convulsions. Les phénothiazines comme le NOZINAN

peuvent altérer la sensibilité et l'adaptation aux changements de température ambiante, si bien que l'hyperthermie fatale et les coups de chaleur sont des complications possibles.

Les réactions extrapyramidales, y compris les dystonies, l'akathisie et le parkinsonisme, ont été signalées avec des médicaments antipsychotiques. Ces réactions se corrigent par la réduction de la dose de médicament ou l'administration d'un anticholinergique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Comme pour les autres antipsychotiques, une dyskinésie tardive peut survenir chez les patients sous traitement à long terme et les symptômes peuvent persister longtemps après l'arrêt du traitement, ou peuvent être permanents, dans certains cas. Le risque semble plus grand chez les enfants et les patients âgés. Si les signes et symptômes d'une dyskinésie tardive apparaissent pendant le traitement, une réduction de la posologie ou l'arrêt du Nozinan doivent être envisagés. Les agents antiparkinsoniens anticholinergiques n'ont aucun effet et peuvent provoquer une exacerbation (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

Effets sur le système endocrinien : Un gain pondéral a été signalé chez des patients au cours de traitements prolongés comportant l'administration de fortes doses. Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose ont été signalés chez des patients traités par Nozinan (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Altération de la libido, règles irrégulières, lactation, tests de grossesse faussement positifs, anéjaculation, gynécomastie.

Effets sur le système gastro-intestinal : On a signalé en de très rares occasions la survenue d'une colite nécrosante, affection pouvant être mortelle, chez des patients traités par NOZINAN.

Hépatobiliaire : On a noté de rares cas d'ictère cholestatique et de lésion du foie.

Effets métaboliques et nutritionnels : Hyponatrémie et syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

Effets sur la peau : Les réactions cutanées, les éruptions, les réactions de photosensibilité et les troubles pigmentaires sont extrêmement rares.

Effet sur l'appareil génito-urinaire : On a signalé en de très rares occasions du priapisme.

Effets vasculaires : Des cas de thromboembolie veineuse, y compris d'embolie pulmonaire, parfois mortelle, et de thrombose veineuse profonde, ont été associés à l'emploi d'antipsychotiques (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Troubles vasculaires).

8.3 Effets indésirables observés après la mise en marché

Troubles hématologiques et du système lymphatique :

- Leucopénie, éosinophilie, thrombocytopénie (y compris purpura thrombocytopénique).

Troubles cardiaques :

- Cas de mort subite pouvant être d'origine cardiaque (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) ainsi que d'autres cas de mort subite inexplicée chez des patients recevant des neuroleptiques phénothiaziniques.
- Torsades de pointes.
- Changements électrocardiographiques, notamment QT prolongé (comme pour les autres neuroleptiques), ST sous-décalé et ondes U et V modifiées. Des cas d'arythmie cardiaque, notamment d'arythmie ventriculaire et auriculaire, de bloc auriculo-ventriculaire et de tachycardie ventriculaire pouvant entraîner une fibrillation ventriculaire ou un arrêt cardiaque et possiblement liés à la dose ont été signalés chez des patients traités par une phénothiazine neuroleptique.

Troubles endocriniens :

- Troubles de la thermorégulation, hyperprolactinémie pouvant entraîner une galactorrhée, une gynécomastie, une aménorrhée ou une dysfonction érectile.

Troubles oculaires :

- Trouble de l'accommodation, dépôts cornéens (présence de dépôts brunâtres dans le segment antérieur de l'œil, causée par l'accumulation de médicament et n'affectant généralement pas la vision).

Troubles immunitaires :

- Hypersensibilité, urticaire, œdème de Quincke.

Épreuves de laboratoire :

- Examen sérologique révélant des anticorps antinucléaires, sans lupus érythémateux.

Troubles du système nerveux :

- Parkinsonisme.
- Étourdissements, insomnie.
- Dystonie (torticolis spasmodique, crises oculogyres, trismus, etc.).
- Dyskinésie tardive en cas de traitement de longue durée. Une dyskinésie tardive peut survenir à l'arrêt du neuroleptique et disparaître à la reprise du traitement ou à l'augmentation de la dose. Les antiparkinsoniens anticholinergiques ne sont pas efficaces et peuvent provoquer des exacerbations.
- Syndrome extrapyramidal : akinésie avec ou sans hypertonie partiellement soulagée par les antiparkinsoniens anticholinergiques, mouvements hyperkinétiques/hypertoniques, excitation motrice, akathisie.
- Syndrome neuroleptique malin (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Effets anticholinergiques, p. ex. iléus paralytique, risques de troubles de l'accommodation.

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :

- Syndrome de sevrage de médicament du nouveau-né (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles psychiatriques :

- Indifférence, anxiété, altération de l'humeur.

Troubles rénaux et urinaires :

- Risque de rétention urinaire.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

- Dépression respiratoire, congestion nasale.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :

- Trouble de l'éjaculation.

Troubles vasculaires :

- Hypotension orthostatique.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

NOZINAN ne doit pas être utilisé avec les dopaminergiques, à cause de l'antagonisme mutuel entre les dopaminergiques et les neuroleptiques. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS et les informations détaillées en 9.4 Interactions médicament-médicament.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

NOZINAN potentialise l'action des autres phénothiazines et des dépresseurs du SNC (barbituriques, analgésiques, narcotiques ou antihistaminiques); il faut réduire les doses de ces derniers de moitié pendant qu'on ajuste progressivement la posologie de NOZINAN.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'effet dépresseur des neuroleptiques sur le système nerveux central peut être intensifié (de manière additive) par l'alcool, les barbituriques et les autres sédatifs. Une dépression respiratoire peut se produire. La vigilance réduite peut rendre hasardeuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Le patient doit éviter de consommer des boissons alcoolisées et de prendre des médicaments contenant de l'alcool.

9.4 Interactions médicament-médicament

Associations contre-indiquées :

En raison des effets mutuellement antagonistes des dopaminergiques et des neuroleptiques, NOZINAN ne doit pas être employé en association avec un dopaminergique. Lorsqu'un syndrome extrapyramidal

induit par les neuroleptiques doit être traité, les antiparkinsoniens anticholinergiques doivent être utilisés de préférence à la lévodopa, étant donné que les neuroleptiques neutralisent l'effet antiparkinsonien des dopaminergiques.

Les dopaminergiques peuvent provoquer ou exacerber des troubles psychotiques. Si un neuroleptique doit être administré à un patient atteint de Parkinson traité par un dopaminergique, celui-ci doit être cessé graduellement, puisque l'arrêt soudain du traitement dopaminergique expose le patient à un risque de SNM. Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson qui doivent recevoir à la fois un neuroleptique et un dopaminergique, il faut utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.

Les neuroleptiques phénothiaziniques peuvent contrecarrer les effets de certains médicaments, y compris l'amphétamine, la clonidine et l'épinéphrine.

Associations déconseillées ou nécessitant des précautions :

Il existe un risque accru d'arythmie chez les patients recevant en concomitance un antipsychotique et un médicament allongeant l'intervalle QT (y compris certains antiarythmiques, antidépresseurs et autres antipsychotiques) ou un médicament provoquant un déséquilibre électrolytique.

Les neuroleptiques phénothiaziniques peuvent intensifier l'allongement de l'intervalle QT. Le risque d'allongement de l'intervalle QT est surtout accru en présence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie et d'un allongement congénital ou acquis (c.-à-d. d'origine médicamenteuse) de l'intervalle QT (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).

La méthotriméprazine est un inhibiteur modéré du CYP2D6. Il existe une possibilité d'interaction pharmacocinétique entre les inhibiteurs du CYP2D6, comme les phénothiazines, et les substrats du CYP2D6. L'administration concomitante de méthotriméprazine et d'amitriptyline/amitriptylineoxyde, un substrat du CYP2D6, peut provoquer une hausse du taux plasmatique d'amitriptyline/amitriptylineoxyde. Il faut surveiller les patients pour déceler tout effet indésirable lié à la dose et associé à l'amitriptyline/amitriptylineoxyde.

NOZINAN ne doit pas être administré aux patients qui ont reçu des inhibiteurs de la monoamine-oxydase au cours des 14 jours précédents; la prise de ces médicaments est également à proscrire pendant toute la durée du traitement par NOZINAN.

Compte tenu du risque de convulsions auquel les patients sont exposés, l'emploi de NOZINAN en association avec des médicaments qui abaissent le seuil convulsif doit être soigneusement évalué.

Médicaments gastro-intestinaux qui ne sont pas absorbés (sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium) : Ces médicaments ne doivent pas être pris en même temps que les neuroleptiques phénothiaziniques (les prendre si possible à au moins 2 heures d'intervalle). Une réduction de l'absorption gastro-intestinale des neuroleptiques phénothiaziniques pourrait se produire.

L'administration de NOZINAN à des patients qui prennent des antidiabétiques peut entraîner une hausse de la glycémie. Il faut en avertir le patient et lui conseiller de surveiller de près ses taux de glucose sanguin et urinaire.

Au besoin, la posologie des antidiabétiques pourra être ajustée pendant et après l'arrêt du traitement neuroleptique.

Médicaments qui abaissent la tension artérielle : augmentation de l'effet antihypertenseur et du risque d'hypotension orthostatique (effets cumulatifs).

Guanéthidine : inhibition de l'effet antihypertenseur de la guanéthidine.

Atropine et substances semblables à l'atropine : événements indésirables cumulatifs liés aux substances semblables à l'atropine, par exemple rétention urinaire, constipation et sécheresse de la bouche.

Lithium : risque d'apparition de symptômes neuropsychiatriques évocateurs d'un SNM ou d'une intoxication au lithium.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Des tests de grossesse faussement positifs ou faussement négatifs se sont produits chez des femmes traitées par des phénothiazines.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mécanisme d'action

NOZINAN est doté de propriétés antipsychotiques, tranquillisantes, anxiolytiques, sédatives et analgésiques.

NOZINAN exerce une forte activité sédatrice. Il potentialise les effets pharmacologiques des anesthésiques et des opioïdes. De plus, il possède une puissante activité anti-apomorphine, une action hypothermisante 3 fois plus forte que celle de la chlorpromazine et une importante activité antispasmodique et antihistaminique.

NOZINAN possède la propriété d'inverser l'hypertension provoquée par l'adrénaline, mais il n'est que très faiblement actif à l'égard de la noradrénaline et de l'acétylcholine. Il exerce une forte action protectrice contre le choc traumatique provoqué chez le rat.

10.2 Pharmacodynamique

Les informations ne sont pas disponibles.

10.3 Pharmacocinétique

Les informations ne sont pas disponibles.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

La solution injectable NOZINAN (chlorhydrate de méthotriméprazine) doit être conservée à une température se situant entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la lumière.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

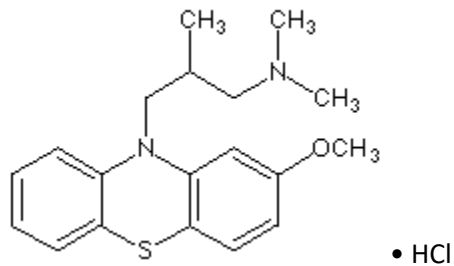
Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de méthotriméprazine

Nom chimique : chlorhydrate de 3-(2-méthoxy-10H-phénothiazin-10-yl)-N,N,2-triméthylpropan-1-amine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{19}H_{24}N_2OS \cdot HCl$ et 364,9

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : poudre légèrement hygroscopique blanche ou légèrement jaunâtre

Caractéristiques du produit :

Solubilité : très soluble dans l'eau et l'alcool et pratiquement insoluble dans l'éther

Point de fusion : 142 °C et 162 °C

14 ESSAIS CLINIQUES

Les données à partir desquelles les indications ont été initialement approuvées ne sont pas disponibles.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Les DL₅₀ de NOZINAN, chez la souris, sont de 70 mg/kg par voie i.v., de 250 mg/kg par voie s.c., de 344 mg/kg par voie i.p. et de 380 mg/kg par voie orale. Les signes de toxicité aiguë consistent en un état de dépression du système nerveux central entrecoupé de périodes de convulsions et de mouvements non coordonnés.

Chez le rat, l'administration quotidienne de 5 ou de 10 mg/kg de NOZINAN par voie orale pendant 4 semaines consécutives n'a entraîné ni troubles digestifs ni perte de poids. On a noté un syndrome dépressif dès les premiers jours, qui a atteint son maximum au 3^e ou au 4^e jour, pour disparaître ensuite à peu près complètement. Les bilans fonctionnels et les examens de laboratoire ne dénotaient aucune altération rénale, hépatique ou sanguine. L'examen microscopique des viscères n'a révélé aucune lésion toxique.

Chez le chien, une dose journalière de 2,5 ou de 5 mg/kg par voie orale pendant 4 semaines consécutives n'a pas modifié la stabilité pondérale, mais on a noté un certain état de désintéressement, un relâchement de la membrane nictitante et un abaissement transitoire de la tension artérielle. Au cours du traitement, la formule leucocytaire et la coagulation sanguine sont demeurées inchangées. L'examen anatomopathologique des organes des animaux sacrifiés témoignait de l'intégrité des parenchymes viscéraux.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **NOZINAN**[®]

Injection de chlorhydrate de méthotriméprazine, USP

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **NOZINAN** 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 **NOZINAN**.

Mises en garde et précautions importantes

Les médicaments comme NOZINAN peuvent augmenter le risque de décès chez les personnes âgées atteintes de démence. NOZINAN ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de démence.

Pourquoi NOZINAN est-il utilisé?

NOZINAN est utilisé pour :

- traiter les troubles psychotiques, comme les manifestations aiguës et chroniques de la schizophrénie, la psychose sénile et les syndromes maniaco-dépressifs.
- prendre en charge les douleurs d'origine diverse, comme le cancer, le zona, les douleurs dans les nerfs du visage ou des côtes, et les douleurs musculaires.
- traiter les nausées et les vomissements.
- gérer l'insomnie.

Comment NOZINAN agit-il?

NOZINAN aide à :

- atténuer et à maîtriser les symptômes psychotiques,
- produire un effet tranquillisant,
- réduire l'anxiété
- favoriser le sommeil,
- soulager la douleur.

Quels sont les ingrédients dans NOZINAN?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate de méthotriméprazine

Ingrédients non médicamenteux : acide ascorbique, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables et sulfite de sodium

NOZINAN est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution injectable : 25 mg/mL

Ne prenez pas Nozinan si :

- vous/votre enfant êtes allergique à la méthotriméprazine, aux phénothiazines (un type d'antipsychotique) ou à l'un des autres ingrédients de NOZINAN
- vous/votre enfant prenez d'autres médicaments utilisés pour traiter des troubles physiques, y compris des dopaminergiques
- vous/votre enfant êtes dans un état de conscience altéré ou dans le coma, en raison de la consommation d'alcool, de médicaments qui vous font dormir (hypnotiques) ou d'analgésiques
- vous/votre enfant avez des problèmes de foie
- vous/votre enfant souffrez d'une maladie du sang
- vous/votre enfant avez une maladie appelée dépression de la moelle osseuse
- vous/votre enfant souffrez d'une maladie appelée phéochromocytome (une tumeur de la glande surrénale)
- vous/votre enfant souffrez d'un trouble grave du cœur ou des vaisseaux sanguins
- vous/votre enfant avez une pression sanguine sévèrement basse
- vous/votre enfant avez des lésions cérébrales
- vous/votre enfant allez recevoir une anesthésie de la colonne vertébrale ou d'une grande partie du corps (comme un bras, une jambe ou la partie inférieure de votre corps)
- vous/votre enfant souffrez d'une maladie appelée myasthénie grave (faiblesse musculaire et fatigue)
- vous/votre enfant avez des problèmes d'urètre ou de prostate qui peuvent affecter votre/votre capacité à vider complètement votre/votre vessie (rétention urinaire)
- vous/votre enfant présentez un risque de glaucome (augmentation de la pression dans l'œil)

NOZINAN ne doit pas être administré à des enfants de moins de 1 an.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NOZINAN, 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 si vous/votre enfant :

- souffrez d'une maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins
- vous avez des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux
- présentent un risque de développer des caillots sanguins ou d'avoir un accident vasculaire cérébral. Les facteurs de risque comprennent :
 - des antécédents familiaux de caillots sanguins ou d'AVC
 - le diabète
 - avoir un taux de cholestérol élevé
 - être âgé de plus de 65 ans
 - fumer
 - être en surpoids
 - prendre un contraceptif oral
 - ne pas pouvoir se déplacer en raison d'un voyage en avion ou pour d'autres raisons
- présentez une augmentation du volume de la prostate (hypertrophie bénigne de la prostate)
- faites ou avez déjà fait des crises convulsives (p. ex., épilepsie)
- avez de graves problèmes de rein
- avez la maladie de Parkinson

- souffrez d'hypothyroïdie (diminution de l'activité de la glande thyroïde)
- présentez une insuffisance cardiaque (diminution du fonctionnement des muscles cardiaques)
- souffrez d'une myasthénie grave (maladie qui affaiblit les muscles)
- devez subir une opération (ou toute intervention nécessitant une anesthésie)
- prévoyez de subir une intervention chirurgicale
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous êtes aptes à procréer et n'utilisez pas un moyen de contraception efficace
- allaitez ou prévoyez d'allaiter. NOZINAN passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter si vous prenez NOZINAN
- vous êtes âgé de 65 ans ou plus
- vous avez des problèmes cardiaques ou des troubles du rythme cardiaque
- vous avez un faible taux de potassium dans le sang
- vous prenez des médicaments qui affectent les battements de votre cœur

Autres mises en garde à connaître :

N'arrêtez PAS de prendre NOZINAN sans en parler d'abord à votre professionnel de la santé, car cela pourrait entraîner des effets secondaires indésirables comme des céphalées, de l'insomnie, un engourdissement, des picotements, une sensation de brûlure ou des fourmillements, de la nervosité, de l'anxiété, des nausées, des sueurs, des étourdissements, des tremblements et de la faiblesse.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Vous devez vous abstenir de conduire un véhicule automobile ou de faire fonctionner des machines tant que vous ne savez pas comment NOZINAN agit sur vous. La prise de NOZINAN peut entraîner des effets secondaires comme :

- somnolence
- étourdissements
- vision floue

Effets sur les nouveau-nés : L'emploi de NOZINAN n'est pas recommandé durant la grossesse. Dans certains cas, les bébés de mères ayant pris NOZINAN pendant leur grossesse ont manifesté des symptômes graves qui ont nécessité l'hospitalisation de ces nouveau-nés. Il arrive que ces symptômes disparaissent spontanément. Vous devez obtenir sans délai des soins médicaux d'urgence si votre nouveau-né :

- a du mal à respirer
- est excessivement somnolent
- présente une raideur musculaire ou des muscles flasques (comme une poupée de chiffon)
- tremble
- a de la difficulté à se nourrir

Augmentation du taux de prolactine : NOZINAN peut augmenter le taux d'une hormone appelée « prolactine ». Si vous avez des niveaux élevés de prolactine et une condition appelée hypogonadisme, vous pouvez avoir un risque accru de vous casser un os à cause de l'ostéoporose. Ce phénomène se produit aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Des niveaux élevés de prolactine peuvent également nuire à la fertilité, tant chez les hommes que chez les femmes.

Déshydratation et chaleur excessive : Il est important de ne pas avoir trop chaud et de ne pas vous déshydrater pendant que vous prenez NOZINAN.

- Ne faites pas trop d'exercice
- Par temps chaud, restez à l'intérieur dans un endroit frais si possible
- Restez à l'abri du soleil
- Ne portez pas trop de vêtements ou des vêtements lourds
- Buvez beaucoup d'eau

Surveillance et examens de laboratoire : Votre professionnel de santé doit effectuer des tests avant de commencer le traitement par NOZINAN et pendant que vous le prenez. Ces tests permettront de surveiller :

- la glycémie,
- le poids corporel,
- la numération sanguine,
- le foie et les reins,
- la pression sanguine, et
- si vous/votre enfant présentez un mal de gorge, de la fièvre et une faiblesse

Sensibilité à la lumière du soleil : NOZINAN peut augmenter la sensibilité à la lumière du soleil. Vous/votre enfant devez porter un écran solaire si vous/votre enfant devez passer du temps à l'extérieur.

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.

Interaction médicamenteuse grave

NOZINAN ne doit pas être utilisé en même temps que les dopaminergiques qui sont utilisés pour traiter la maladie de Parkinson.

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

- alcool. Vous devez éviter de boire de l'alcool pendant votre traitement par NOZINAN.
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux et émotionnels appelés phénothiazines.
- les médicaments utilisés pour traiter les allergies.
- les médicaments utilisés pour traiter l'insomnie, l'anxiété, les attaques de panique et les crises d'épilepsie.
- les médicaments utilisés pour soulager la douleur tels que les narcotiques, les analgésiques et l'amitriptyline.
- les médicaments utilisés pour gérer la psychose.

- les médicaments utilisés pour traiter les problèmes de rythme cardiaque tels que l'atropine.
- les médicaments qui provoquent un déséquilibre électrolytique (tels que les diurétiques, l'amphotéricine B, les corticostéroïdes et les laxatifs).
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression tels que les inhibiteurs de la monoamine oxydase et l'amitriptyline.
- les médicaments qui abaissent le seuil des convulsions.
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles gastro-intestinaux tels que les sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium.
- les médicaments utilisés pour traiter le diabète.
- les médicaments utilisés pour abaisser la pression artérielle tels que la guanéthidine.
- les médicaments utilisés pour traiter les problèmes de santé mentale, comme le lithium.

NOZINAN peut entraîner une fausse lecture de certains types de tests de grossesse. Pour de plus amples informations, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Comment prendre NOZINAN :

- NOZINAN vous sera administré à vous/votre enfant par un professionnel de santé.
- Pour les adultes, la solution de NOZINAN sera administrée 3 ou 4 fois par jour par une aiguille placée dans un gros muscle. Ceci est appelé injection intramusculaire (IM).
- Pour les enfants, la solution de NOZINAN est administrée 1 ou plusieurs fois par jour en injection IM ou en perfusion dans une veine. Ceci est appelé perfusion intraveineuse.
- Après avoir reçu NOZINAN, vous/votre enfant devez rester allongé(e) pendant au moins une heure.

Dose habituelle :

La dose habituelle de NOZINAN sera différente pour chacun. Votre professionnel de santé ou celui de votre enfant décidera de la dose qui vous convient ou qui convient à votre enfant. La dose de votre enfant dépendra de son âge, de son poids et d'autres pathologies ou maladies dont vous ou votre enfant souffrez.

Surdosage :

Les signes d'un surdosage peuvent inclure la somnolence, des spasmes, des tremblements, des convulsions, une faible pression sanguine, des difficultés respiratoires et le coma.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Nozinan, 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.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une injection, faites-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli, sauf s'il est presque temps de vous administrer la dose suivante. Dans ce cas, sautez la dose oubliée et administrez-vous la prochaine dose selon l'horaire habituel. Ne vous injectez pas une double dose pour compenser une dose oubliée.

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

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

NOZINAN, comme tout autre médicament, peut causer certains effets secondaires. Si vous éprouvez de tels effets, parlez-en à votre médecin.

Voici certains des effets secondaires possibles :

- somnolence
- sécheresse de la bouche
- constipation et difficulté à uriner
- prise de poids
- la peau peut être plus sensible à la lumière du soleil

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	
COURANT			
Hypotension (faible pression sanguine) : vertiges, évanouissements, étourdissements, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (peut se produire lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout)		v	
PEU COURANT			

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	
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, sensation de malaise et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			√
Trouble oropharyngé : douleurs dans la bouche, dans les gencives ou dans la gorge			√
Problèmes de rythme cardiaque : vertiges, étourdissements, essoufflement, accélération du rythme cardiaque, palpitations (sensation de battements rapides, battants ou irréguliers du cœur), évanouissement ou convulsions			√
Réactions extrapyramidales : tremblements, rigidité musculaire, spasmes, altération des mouvements volontaires, mouvements des yeux vers le haut, exagération des réflexes, bavage			√
Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) : augmentation de la soif, miction fréquente, peau sèche, maux de tête, vision trouble et fatigue		√	
Dépression respiratoire (également appelée hypoventilation) : respiration lente, superficielle ou faible; lèvres, doigts, orteils bleus; confusion; maux de tête			√
Les crises d'épilepsie (crise) : secousses incontrôlables avec ou sans perte de conscience.		√	
Dyskinésie tardive : contractions musculaires ou mouvements			√

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	
involontaires de la langue, du visage ou d'autres parties du corps			
Thromboembolie (caillot de sang dans une veine ou une artère) : douleur, enflure, rougeur ou sensation de chaleur au bras ou à la jambe, douleur à la poitrine, anxiété, toux et crachement de sang			√
Priapisme : érection prolongée (durant plus de 4 heures) et douloureuse			√
Survenue de constipation ou aggravation de la constipation		√	
Lésion du foie : Maladie du foie avec des symptômes, tels que : douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée		√	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Iléus paralytique : Douleur ou gêne abdominale et constipation, en raison de l'inactivité des muscles intestinaux		√	
Baisse de la vue		√	
Changements de comportement et d'humeur : indifférence, anxiété, colère		√	
Dystonie : mouvements de torsion que vous ne pouvez pas contrôler et qui peuvent affecter la posture ou le visage, y compris les yeux, la bouche, la langue ou la mâchoire, l'oppression de la gorge, les difficultés à avaler ou à respirer qui peuvent entraîner un étouffement			√
Akathisie : agitation, incapacité à rester immobile, agitation, rythme effréné			√
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) : léthargie,		√	

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	
maux de tête, confusion, contractions musculaires, muscles douloureux, raides ou non coordonnés, convulsions, coma			
Syndrome malin des neuroleptiques : raideur musculaire prononcée ou inflexibilité accompagnée d'une forte fièvre, d'un rythme cardiaque rapide ou irrégulier, de sueurs, d'un état de confusion ou de conscience réduite			√
Agranulocytose (diminution des globules blancs) : infection fréquente avec fièvre, frissons, maux de gorge			√
Neutropénie (diminution du nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, courbatures et symptômes pseudo-grippaux			√
Hyperprolactinémie (taux élevé de prolactine) : irrégularité des cycles menstruels irréguliers, production et écoulement du lait maternel, croissance anormale des cheveux, infertilité			√
Sensation de chaleur intense et incapacité à de se rafraîchir (généralement en raison de plusieurs facteurs combinés, tels que un exercice vigoureux, une déshydratation, des conditions chaudes)		√	
Entérocolite nécrosante : (maladie grave qui affecte les intestins) : gonflement ou ballonnement de l'abdomen, décoloration de l'abdomen, selles sanglantes, diarrhée, vomissements			√
SIADH-syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone			√

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	
antidiurétique : urine concentrée (de couleur foncée), sensation ou maladie, crampes musculaires, confusion et crises (convulsions) pouvant être dues à une sécrétion inappropriée d'ADH (hormone antidiurétique).			
Torsade de pointes (rythme cardiaque irrégulier mettant la vie en danger)			√
Thrombocytopénie (faible taux de plaquettes sanguines) : ecchymoses ou saignement plus long que d'habitude en cas de blessure, fatigue et faiblesse			√
Eosinophilie (augmentation du nombre de certains globules blancs) : douleurs abdominales, éruption cutanée, perte de poids, respiration sifflante.		√	
Hyperthermie (température corporelle très élevée) : spasmes musculaires graves, rythme cardiaque rapide		√	
Gynécomastie : augmentation du volume des seins chez les hommes (et/ou les femmes)			√
Modifications des saignements vaginaux : augmentation ou diminution des saignements menstruels, taches, règles peu fréquentes ou absence de saignements			√

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
- en 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 NOZINAN à une température ambiante se situant entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière.

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

Pour en savoir davantage au sujet de NOZINAN :

- 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 Importateur www.xediton.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-XEDITON (933-4866).

Le présent dépliant a été rédigé par neuraxpharm Arzneimittel GmbH.

Dernière révision 15 novembre 2023.