

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

Pr NAVANE

Capsules de thiothixène USP
Capsules, 5 mg, administration orale

Agent Antipsychotique

Searchlight Pharma Inc.
1600, Notre-Dame Ouest, bureau 312
Montréal (Québec)
H3J 1M1

Date d'approbation initiale :
31 décembre 1969

Date de révision :
23 mai 2023

Numéro de contrôle : 271045

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

2 CONTRE-INDICATIONS	2023-05
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	2023-05
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques dans les populations particulières	2023-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire	2023-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations péri-opératoires	2023-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal	2023-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.2 Allaitement	2023-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	2023-05

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 « 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
4.5 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières.....	12
7.1.1 Femmes enceintes.....	12
7.1.2 Allaitement.....	12
7.1.3 Enfants.....	13
7.1.4 Personnes âgées	13

8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	13
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	14
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	16
9.3	Interactions médicament-comportement	16
9.4	Interactions médicament-médicament	16
9.5	Interactions médicament-aliment	17
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	17
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	17
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
10.1	Mode d'action	17
10.2	Pharmacodynamie.....	18
10.3	Pharmacocinétique.....	18
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	19
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	19
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....		20
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	20
14	ESSAIS CLINIQUES	20
15	MICROBIOLOGIE	20
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	20
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		23

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

NAVANE (capsules de thiothixène) est indiqué pour :

- La prise en charge de la schizophrénie et d'autres troubles psychotiques.

Comme avec d'autres agents antipsychotiques, certains patients résistants aux médicaments antérieurs ont répondu favorablement à NAVANE. Ce médicament peut également s'avérer utile dans la prise en charge des patients schizophrènes repliés sur eux-mêmes et apathiques.

NAVANE n'est pas recommandé pour le traitement des troubles mentaux et émotionnels non psychotiques.

1.1 Enfants

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

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : NAVANE n'est pas indiqué chez les patients atteints de démence (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)). 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. Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration aux patients âgés.

2 CONTRE-INDICATIONS

NAVANE est contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 ans.

NAVANE est contre-indiqué chez les patients qui :

- ont une hypersensibilité connue à NAVANE, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#)
- Allergie aux dérivés de la phénothiazine (la sensibilité croisée entre les thioxanthènes et les dérivés de la phénothiazine n'est pas totalement établie).
- Collapsus circulatoire, hypotension, trouble cardiaque ou vasculaire grave
- Dyscrasies sanguines (telles que l'anémie, un faible nombre de globules blancs ou un faible nombre de plaquettes)
- Lésions hépatiques
- Maladie rénale grave
- Lésions cérébrales

- Dépression du système nerveux central ou états comateux dus à l'alcool ou à certains médicaments (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#))
- Anesthésie régionale ou rachidienne
- Phéochromocytome

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **Mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence.** Le risque de décès chez les patients âgés atteints de démence et traités par des antipsychotiques est plus élevé que chez ceux recevant un placebo. NAVANE n'est pas approuvé pour une utilisation chez les patients âgés atteints de démence (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).
- Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est un trouble neurologique rare, parfois mortel, qui a été signalé en association avec des médicaments antipsychotiques, notamment NAVANE (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

L'utilisation de NAVANE chez les enfants de moins de 18 ans n'est pas recommandée, car les données d'innocuité et d'efficacité de son utilisation n'ont pas encore été accumulées en quantité suffisante.

La glycémie et le poids corporel des patients doivent être contrôlés au départ et régulièrement par la suite.

Au moment de prescrire NAVANE, on doit déterminer tous les facteurs de risque possibles de thrombo-embolie veineuse (TEV) et prendre les mesures préventives qui s'imposent.

Des cas de neutropénie, de granulocytopénie et d'agranulocytose ont été signalés pendant le traitement par des antipsychotiques. Il est donc recommandé d'effectuer une formule sanguine complète avant l'instauration du traitement par NAVANE, puis périodiquement tout au long du traitement.

Afin de réduire le risque d'effets indésirables liés à l'accumulation du médicament, les patients qui suivent un traitement de longue durée, surtout s'ils reçoivent de fortes doses, doivent se prêter à une évaluation périodique visant à déterminer s'il convient de revoir la posologie d'entretien à la baisse ou d'arrêter le traitement. Des numérations sanguines et des tests de la fonction hépatique doivent être effectués périodiquement. L'apparition soudaine de symptômes graves touchant le système nerveux central ou vasomoteurs doit être prise en compte.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie optimale habituelle de NAVANE se situe entre 15 et 30 mg par jour. Dans la plupart des cas, la dose initiale doit être de 5 à 10 mg par jour. La posologie doit être augmentée progressivement jusqu'au niveau optimal efficace en fonction de la réponse du patient. Une augmentation à 60 mg/jour peut être nécessaire; cependant, l'administration d'une dose quotidienne totale supérieure à 60 mg/jour augmente rarement la réponse bénéfique.

La posologie doit être réduite au niveau de la dose d'entretien la plus faible possible dès que possible.

Dose d'entretien

Les patients recevant la dose thérapeutique moyenne peuvent être maintenus sous traitement une fois par jour. Une dose plus élevée peut être administrée en deux ou trois doses égales.

Considérations posologiques chez les populations particulières

Enfants (≤ 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [1.1 Enfants](#)).

Insuffisance hépatique : Les patients présentant une insuffisance hépatique doivent être traités avec prudence, NAVANE est contre-indiqué chez les patients présentant des lésions hépatiques (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Insuffisance rénale : Le traitement par NAVANE est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie rénale grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose, lui dire de la prendre dès qu'il s'en souvient. S'il est presque temps de prendre la prochaine dose, informer le patient de sauter la dose oubliée et de reprendre son schéma posologique habituel. La dose ne doit pas être doublée.

5 SURDOSAGE

Symptômes : Les manifestations comprennent des contractions musculaires, une somnolence, des étourdissements, des symptômes extrapyramidaux, des convulsions, un allongement de l'intervalle QT, une torsade de pointe, un arrêt cardiaque, des arythmies ventriculaires et un choc ou une hyper-ou hypothermie. Les symptômes d'un surdosage important peuvent inclure une dépression du SNC, une rigidité, une faiblesse, un torticolis, des tremblements, une salivation, une dysphagie, une hypotension, des troubles de la marche ou un coma.

Traitement : Il s'agit essentiellement de traiter les symptômes et de prodiguer des soins de soutien. Un lavage gastrique pratiqué tôt peut s'avérer utile. Maintenir le patient sous observation attentive et maintenir les voies respiratoires ouvertes, car l'atteinte du système extrapyramidal peut entraîner une dysphagie et des difficultés respiratoires en cas de surdosage grave. En cas d'hypotension, les mesures standard de prise en charge du choc circulatoire doivent être utilisées (liquides par voie i.v. et/ou vasoconstricteurs).

Si un vasoconstricteur est nécessaire, le lévartérol et la phényléphrine sont les médicaments les plus appropriés. D'autres agents vasopresseurs, notamment l'épinéphrine, ne sont pas recommandés, car les dérivés de la phénothiazine peuvent inverser l'action élévatrice habituelle de ces agents et provoquer une nouvelle baisse de la pression artérielle (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

En cas de dépression du SNC, les stimulants recommandés comprennent la caféine et le benzoate de sodium. La picrotoxine ou le pentylènetétrazol doivent être évités (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Les symptômes extrapyramidaux peuvent être traités par des médicaments antiparkinsoniens.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse, mais on sait que ces méthodes sont peu utiles en cas d'intoxication à la phénothiazine.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1– Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsule, 5 mg de thiothixène	Amidon de maïs, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, FD&C jaune n° 6, FD&C rouge n° 3, gélatine (bovine), lactose, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium.

Capsules NAVANE à 5 mg : corps orange et coiffe blanche, portant l'inscription « 5 mg », offerts en flacons de 100 capsules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

Comme dans le cas d'autres médicaments agissant sur le SNC, les patients recevant NAVANE doivent être avertis des effets additifs possibles (qui peuvent inclure une hypotension) avec les dépresseurs du SNC et avec l'alcool. Une potentialisation des dépresseurs du système nerveux central (sédatifs, tranquillisants, analgésiques narcotiques, antihistaminiques, anesthésiques et alcool), de l'atropine et des insecticides organophosphorés, ainsi qu'une neutralisation de l'effet de l'épinéphrine, ont été observées avec des médicaments apparentés (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Utiliser avec prudence chez les patients exposés à une chaleur extrême.

Un effet antiémétique observé dans les études animales avec le thiothixène peut également se produire chez l'humain; par conséquent, il est possible que NAVANE puisse masquer des signes de surdosage de médicaments toxiques et qu'il puisse masquer des affections telles qu'une obstruction intestinale et une tumeur cérébrale.

Cardiovasculaire

La production ou l'aggravation des modifications de l'électrocardiogramme (ECG) s'est produite avec le thiothixène et, par conséquent, la prudence est de mise lorsqu'il existe un risque accru pour le patient (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Cardiotoxicité : Comme avec d'autres médicaments appartenant à la classe thérapeutique des antipsychotiques, NAVANE peut provoquer un allongement de l'intervalle QT. Des intervalles QT prolongés de manière persistante peuvent augmenter le risque d'arythmies malignes. Par conséquent, NAVANE doit être utilisé avec prudence chez les personnes sensibles (présentant une hypokaliémie, une hypomagnésémie ou une prédisposition génétique) et chez les patients ayant des antécédents de troubles cardiovasculaires, par exemple, allongement de l'intervalle QT, bradycardie importante (≤ 50 battements par minute), infarctus aigu du myocarde récent, insuffisance cardiaque non compensée ou arythmie cardiaque. Le traitement concomitant avec d'autres antipsychotiques doit être évité.

L'augmentation de l'intervalle QT liée au traitement antipsychotique peut être exacerbée par la co-administration d'autres médicaments connus pour augmenter significativement l'intervalle QT. L'administration concomitante de ces médicaments doit être évitée (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Maladie cardiovasculaire : La prudence est de mise lors de l'utilisation de NAVANE chez les patients atteints d'artériosclérose grave ou chez ceux qui peuvent démontrer une propension au développement de défauts de conduction cardiaque.

Maladie vasculaire : NAVANE doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral ou ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral.

Thrombo-embolie veineuse (TEV) : Des cas de thrombo-embolie veineuse (TEV), y compris des cas d'embolie pulmonaire mortelle liée à des médicaments antipsychotiques comme NAVANE, ont été signalés dans des rapports de cas et/ou des études observationnelles. Au moment de prescrire NAVANE, il est nécessaire d'identifier tous les facteurs de risque possibles de TEV et de prendre les mesures préventives qui s'imposent.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Comme c'est le cas avec plusieurs médicaments du SNC, NAVANE peut réduire les facultés mentales ou les capacités physiques nécessaires à l'accomplissement de tâches potentiellement dangereuses, comme conduire une voiture ou faire fonctionner une machine, surtout pendant les premiers jours du traitement. Le patient doit donc être averti en conséquence.

Endocrinien/métabolisme

Hyperglycémie : Une acidocétose diabétique s'est manifestée chez des patients ne présentant pas d'antécédents connus d'hyperglycémie. La glycémie et le poids corporel des patients doivent être contrôlés au départ et régulièrement par la suite.

Hyperprolactinémie : Les médicaments neuroleptiques, dont NAVANE, peuvent augmenter les taux de prolactine chez l'humain; cette élévation persiste lors d'une administration chronique. 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 sérique n'est pas connue pour la plupart des patients.

Lorsqu'elle est associée à un hypogonadisme, une hyperprolactinémie prolongée peut entraîner une baisse de la densité minérale osseuse, tant chez les femmes que chez les hommes.

Gastro-intestinal

On doit avertir les patients du risque de constipation grave associé au traitement par NAVANE et leur demander d'informer leur médecin s'ils sont aux prises avec une constipation ou si cette dernière s'aggrave, car ils pourraient devoir prendre des laxatifs.

Hématologique

Des cas de neutropénie, de leucopénie, de granulocytopenie et d'agranulocytose ont été signalés pendant le traitement par des antipsychotiques. Il est par conséquent recommandé de réaliser un hémogramme et une numération des globules blancs chez les patients avant d'instaurer NAVANE, et régulièrement par la suite pendant le traitement.

Des dyscrasies sanguines (agranulocytose, pancytopenie, purpura thrombocytopenique) ont été signalées avec des médicaments apparentés.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Des lésions hépatiques (jaunisse, stase biliaire) ont été signalées avec des médicaments apparentés.

Surveillance et tests de laboratoire

- Glycémie et poids corporel au départ, puis périodiquement tout au long du traitement.
- Formule sanguine complète au départ, puis périodiquement tout au long du traitement.
- Une numération des globules blancs, une numération différentielle et des tests de la fonction hépatique pendant le traitement.
- Un mal de gorge, de la fièvre et une faiblesse chez les patients recevant un traitement prolongé sont susceptibles d'indiquer une agranulocytose. Si ces symptômes surviennent, arrêter l'administration du médicament et réaliser un bilan hépatique.

- Fonction rénale des patients recevant un traitement prolongé. Si des valeurs anormales sont observées, arrêter l'administration du médicament.
- Tension artérielle.

Neurologique

Accident vasculaire cérébral : Un risque environ trois fois plus élevé d'événements indésirables cérébrovasculaires a été observé avec certains antipsychotiques atypiques par rapport au placebo au cours d'essais cliniques à répartition aléatoire dans la population atteinte de démence. Le mécanisme de cette augmentation du risque n'est pas connu. Un risque accru ne peut être exclu pour d'autres populations de patients. NAVANE n'est pas indiqué chez les patients atteints de démence.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) : Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est un ensemble potentiellement mortel de symptômes qui a été observé avec l'emploi d'antipsychotiques, y compris NAVANE. Les manifestations cliniques du SMN sont l'hyperpyrexie, la rigidité musculaire, l'altération de l'état mental (y compris les signes catatoniques) et des 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 myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë.

L'évaluation diagnostique des patients atteints de ce syndrome est compliquée. 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) arrêt immédiat des antipsychotiques et de tout autre médicament non essentiel au traitement concomitant; 2) traitement symptomatique intensif et surveillance médicale; 3) traitement des affections concomitantes graves pour lesquelles il existe un traitement spécifique. Il n'y a pas de consensus concernant des stratégies de traitement pharmacologique spécifiques du SMN non compliqué.

Si un patient a nécessité un traitement antipsychotique après s'être rétabli d'un SMN, la reprise possible du traitement médicamenteux doit être envisagée avec prudence. Le patient doit être surveillé attentivement, car des récives de SMN ont été signalées. (voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)).

Dyskinésie tardive : Il arrive que la dyskinésie tardive, un syndrome caractérisé par des mouvements dyskinésiques involontaires et parfois irréversibles, apparaisse chez des patients qui prennent des antipsychotiques, y compris NAVANE. Même si la prévalence du syndrome semble être la plus élevée chez les personnes âgées, en particulier chez les femmes âgées, il est impossible de prédire, au début du traitement, quels patients sont susceptibles de

développer le syndrome. On ignore si les neuroleptiques diffèrent sur le plan du risque de dyskinésie tardive.

On estime que le risque de développer le syndrome, ainsi que la probabilité qu'il devienne irréversible, augmentent avec la durée du traitement et la dose cumulative totale de neuroleptiques administrée au patient. Cependant, le syndrome peut apparaître, bien que plus rarement, après des périodes relativement brèves de traitement à faible dose.

On ne connaît aucun traitement pour les cas de dyskinésie tardive confirmée, bien que l'arrêt du traitement antipsychotique puisse donner lieu à une rémission partielle ou complète. Le traitement antipsychotique lui-même peut toutefois supprimer (ou supprimer partiellement) les signes et symptômes du syndrome. On ne connaît pas l'effet de la suppression sur l'évolution à long terme du syndrome.

En raison de ces considérations, NAVANE doit être prescrit de façon à réduire au minimum le risque d'apparition de dyskinésie tardive. Comme avec tout antipsychotique, l'utilisation prolongée de NAVANE 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 de poursuivre le traitement doit être réévaluée périodiquement. Dès l'apparition de signes et symptômes de dyskinésie tardive chez un patient traité par NAVANE, il faut envisager l'arrêt du médicament. Cependant, certains patients peuvent nécessiter un traitement par NAVANE malgré la présence du syndrome (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Crises convulsives : Compte tenu de la capacité connue de NAVANE et de certains autres médicaments antipsychotiques à précipiter les convulsions, une extrême prudence doit être exercée chez les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs ou chez ceux en état de sevrage alcoolique, car cela peut abaisser le seuil convulsif. Bien que NAVANE potentialise l'action des barbituriques, la posologie du traitement anticonvulsivant ne doit pas être réduite lorsque NAVANE est administré simultanément.

Patients atteints de la maladie de Parkinson : NAVANE doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de parkinsonisme, car il est connu que les antagonistes de la dopamine tels que NAVANE peuvent provoquer une aggravation de la maladie.

Ophthalmologique

Bien que présentant des propriétés anticholinergiques plutôt faibles, NAVANE doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un glaucome à angle fermé connu ou soupçonné.

Une surveillance attentive doit être effectuée pour détecter une rétinopathie pigmentaire, un œdème lenticulaire et des dépôts cornéens (une fine pigmentation lenticulaire a été signalée chez un petit nombre de patients traités par NAVANE pendant des périodes prolongées).

Considérations péri-opératoires

Les patients recevant de fortes doses de NAVANE et subissant une intervention chirurgicale doivent être surveillés attentivement pour détecter d'éventuels phénomènes hypotenseurs. De plus, il ne faut pas oublier qu'il peut s'avérer nécessaire de réduire les quantités d'anesthésiques ou de dépresseurs du SNC (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Rénal

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie rénale grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Fonction rénale des patients recevant un traitement prolongé. Si des valeurs anormales sont observées, arrêter l'administration du médicament.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#).

- **Fertilité**

Aucune donnée n'est disponible sur cette population.

- **Fonction sexuelle**

De rares cas de priapisme ont été signalés chez des personnes prenant des antipsychotiques comme NAVANE. Comme dans le cas d'autres médicaments psychotropes, cet effet indésirable n'a pas semblé proportionnel à la dose et n'était pas lié à la durée du traitement. La prudence est de mise chez les patients atteints d'hypertrophie prostatique.

- **Risque tératogène**

Effets non tératogènes : Les nouveau-nés exposés à des antipsychotiques (y compris NAVANE) au cours du troisième trimestre de grossesse risquent de présenter des symptômes extrapyramidaux ou des symptômes de sevrage à la naissance. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire et de troubles de l'alimentation ont été signalés chez ces nouveau-nés. La gravité de ces complications varie : dans certains cas, les symptômes se sont résolus spontanément, alors que dans d'autres cas, les nouveau-nés ont dû recevoir un soutien à l'unité des soins intensifs ou être hospitalisés durant une période prolongée.

Peau

Des réactions photosensibles ont été signalées chez des patients sous NAVANE. Une exposition excessive au soleil doit être évitée.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de NAVANE pendant la grossesse n'a pas été établie. NAVANE ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer ou pendant la grossesse, à moins que les bienfaits attendus pour la mère ne l'emportent nettement sur les risques potentiels pour le fœtus (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes](#)).

7.1.2 Allaitement

On ignore si NAVANE (thiothixène) est excrété dans le lait maternel chez l'humain, mais il convient de prendre des précautions, car des médicaments de la même classe peuvent être

excrétés dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé chez les patientes traitées par NAVANE.

7.1.3 Enfants

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

7.1.4 Personnes âgées

Dans des études menées avec divers médicaments de la classe à laquelle appartient NAVANE, l'utilisation de ces médicaments a été associée à une mortalité plus élevée chez les patients âgés atteints de démence.

Utilisation chez les personnes âgées atteints de démence

Mortalité globale

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

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. Il n'a pas été déterminé dans quelle mesure les résultats relatifs à l'augmentation de la mortalité dans le cadre des études observationnelles pourraient être attribués aux antipsychotiques plutôt qu'à certaine(s) caractéristique(s) des patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Étant donné que NAVANE (thiothixène) possède des propriétés pharmacologiques similaires à celles de la phénothiazine, tous les effets indésirables connus de cette classe de médicaments doivent être pris en compte lors de l'utilisation de NAVANE.

Le type, la fréquence et le mode de survenue des effets indésirables liés aux différentes phénothiazines varient; certains sont liés à la dose, alors que d'autres dépendent de la sensibilité de chaque patient. Certains effets indésirables peuvent être plus probables ou survenir à une intensité accrue chez les patients atteints de problèmes médicaux particuliers; à titre d'exemple, des patients atteints d'insuffisance mitrale ou de phéochromocytome ont déjà présenté une hypotension grave après la prise de certaines phénothiazines aux doses recommandées.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Réactions comportementales : Les effets secondaires les plus courants sont une somnolence initiale et transitoire, une nervosité et une agitation, ainsi qu'une insomnie. (L'incidence de la sédation semble être similaire à celle du groupe pipérazine de la phénothiazine, mais inférieure à celle de certaines phénothiazines aliphatiques).

D'autres effets indésirables signalés moins fréquemment sont la faiblesse ou la fatigue, l'excitation, la dépression et les maux de tête.

L'hyperactivité, tant psychique que motrice, doit être considérée comme un effet pharmacologique du médicament qui peut être souhaitable, sauf chez le patient déjà agité et excité. Une activation de la symptomatologie psychotique a été observée, mais elle répond généralement à une réduction de la dose ou à un arrêt temporaire du médicament. Des états confusionnels toxiques peuvent survenir dans de rares cas.

Effets sur le SNC : L'incidence et la nature des symptômes extrapyramidaux, notamment l'akathisie, le pseudo-parkinsonisme et les réactions dystoniques (contraction anormale prolongée de groupes musculaires, y compris un spasme des muscles du cou, évoluant parfois vers un serrement de la gorge, une difficulté à avaler, une difficulté à respirer et/ou une protrusion de la langue), sont similaires à celles observées avec la phénothiazine pipérazine, mais la thiothixène est plus susceptible de produire une akathisie. Ces effets sont généralement contrôlés par une réduction de la dose et/ou l'administration de médicaments antiparkinsoniens en fonction du type et de la gravité des symptômes. Des crises cérébrales ont été signalées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#)). Les dérivés de la phénothiazine ont été associés à un œdème cérébral et à des anomalies du liquide céphalo-rachidien.

Une hyperréflexie a été signalée chez des nourrissons nés de mères ayant reçu des médicaments structurellement apparentés.

Dyskinésies tardives persistantes : Comme avec tous les agents antipsychotiques, une dyskinésie tardive peut apparaître chez certains patients suivant un traitement à long terme à la thiothixène ou peut survenir après l'arrêt du traitement médicamenteux. Le syndrome se caractérise par des mouvements involontaires et rythmiques de la langue, du visage, de la bouche ou de la mâchoire (à savoir, protrusion de la langue, gonflement des joues, plissement des lèvres, mouvements de mastication). Parfois, ces mouvements peuvent s'accompagner de mouvements involontaires des membres. La détection précoce de la dyskinésie tardive étant importante, les patients doivent être surveillés en permanence. Il a été signalé que les mouvements vermiculaires fins de la langue peuvent être un signe précoce du syndrome. Si cette présentation ou toute autre présentation du syndrome est observée, le clinicien doit envisager l'arrêt du traitement antipsychotique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#)).

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) : voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#).

Système nerveux autonome : Une sécheresse buccale, une vision floue, une congestion nasale, une constipation, une transpiration accrue, une salivation accrue et une impuissance sont survenues peu fréquemment avec le traitement par NAVANE. Les phénothiazines ont été associées au myosis, à la mydriase et à l'iléus adynamique.

Cardiovasculaire : Tachycardie, hypotension, sensation de tête légère et syncope. En cas d'hypotension, l'épinéphrine ne doit pas être utilisée comme agent vasopresseur car cela pourrait entraîner une baisse paradoxale supplémentaire de la tension artérielle. Des modifications non spécifiques de l'ECG ont été observées chez certains patients recevant du thiothixène. Ces changements sont généralement réversibles et disparaissent fréquemment avec un traitement continu au thiothixène. La signification clinique de ces changements n'est pas connue. Des arythmies cardiaques, notamment un bloc auriculo-ventriculaire, une tachycardie paroxystique et une fibrillation ventriculaire, ont été observées avec certaines phénothiazines (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).

Effets endocriniens : Une hyperprolactinémie, une lactation, des irrégularités menstruelles, une augmentation modérée du volume mammaire et une aménorrhée sont survenues chez un petit pourcentage de femmes recevant du thiothixène. Si ces effets persistent, une réduction de la posologie ou l'arrêt du traitement pourrait s'avérer nécessaire. Les phénothiazines ont été associées à des tests de grossesse faussement positifs, à une gynécomastie, à une hypoglycémie, à une hyperglycémie et à une glycosurie.

Réactions allergiques : Des éruptions cutanées, des prurits, de l'urticaire, une photosensibilité et de rares cas d'anaphylaxie ont été signalés avec le thiothixène. Bien que non observé avec NAVANE, des cas de dermatite exfoliative et de dermatite de contact (chez le personnel infirmier) ont été signalés avec certaines phénothiazines.

Hématologique : Comme c'est le cas avec certains autres médicaments antipsychotiques, une leucopénie et une leucocytose, qui sont généralement transitoires, peuvent survenir occasionnellement avec le thiothixène. D'autres médicaments antipsychotiques ont été associés à l'agranulocytose, à l'éosinophilie, à l'anémie hémolytique, à la thrombocytopénie et à la pancytopénie.

Hépatotoxicité : Des élévations des transaminases sériques et des phosphatases alcalines, généralement transitoires, ont été rarement observées chez certains patients. Des cas de jaunisse attribuables à des médicaments apparentés ont été signalés.

Ophthalmologique Une fine pigmentation lenticulaire a été observée après un traitement prolongé (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophthalmologique](#)).

Divers : Des cas de mort subite inexpliquée ont été signalés chez des patients psychotiques hospitalisés traités par des phénothiazines. Dans certains cas, la cause du décès était apparemment un arrêt cardiaque ou une asphyxie due à une défaillance du réflexe de toux. Dans d'autres cas, la cause n'a pas pu être déterminée, ni le fait que le décès était dû à l'administration de phénothiazine. Les antécédents de lésions cérébrales ou de crises convulsives pourraient être des facteurs prédisposants; il faut éviter d'administrer de fortes doses aux patients sujets à des crises convulsives. Plusieurs patients ont présenté une exacerbation des comportements psychotiques peu avant leur décès. Les résultats de

l'autopsie ont généralement révélé la présence d'une pneumonie aiguë foudroyante ou d'une pneumonite, d'une aspiration du contenu gastrique ou de lésions intramyocardiques. Le médecin ne devrait pas négliger le risque d'une « pneumonie silencieuse ».

Les effets indésirables suivants ont aussi été signalés après l'administration de phénothiazines : syndrome évoquant le lupus érythémateux disséminé, altérations des concentrations de protéines dans le liquide céphalo-rachidien, œdème cérébral.

Hyperpyrexie, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, augmentation de l'appétit et du poids, faiblesse ou fatigue, polydipsie et œdème périphérique. Bien que cela n'ait pas été signalé avec le thiothixène, des preuves indiquent qu'il existe une relation entre le traitement par phénothiazine et l'apparition d'un syndrome de type lupus érythémateux disséminé.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La prudence et une modification posologique minutieuse sont indiqués lorsque NAVANE est utilisé en association avec d'autres déprimeurs du SNC (alcool, barbituriques, analgésiques, narcotiques et antihistaminiques).

9.3 Interactions médicament-comportement

Comme dans le cas d'autres médicaments agissant sur le SNC, les patients recevant NAVANE doivent être avertis des effets additifs possibles (qui peuvent inclure une hypotension) avec les déprimeurs du SNC et avec l'alcool.

Une potentialisation des déprimeurs du système nerveux central et des insecticides organophosphorés a été observée avec des médicaments apparentés.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom/classe du médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Déprimeurs du SNC, par exemple sédatifs, tranquillisants, analgésiques narcotiques, antihistaminiques, anesthésiques, alcool	É, T	Potentialisation des déprimeurs du système nerveux central	La prudence et une modification posologique minutieuse sont indiquées lorsque NAVANE est utilisé en association avec d'autres déprimeurs du SNC.

Nom/classe du médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Atropine	É, T	Potentialisation des dépresseurs du système nerveux central	La prudence est de mise.
Épinéphrine	É, T	Neutralisation de l'effet de l'épinéphrine	Paradoxalement, une baisse supplémentaire de la tension artérielle peut en résulter. La prudence est de mise.
Agents inducteurs d'enzymes microsomaux hépatiques, par exemple la carbamazépine	É	Augmente significativement la clairance du thiothixène	Les patients recevant ces médicaments doivent être surveillés pour détecter tout signe d'efficacité réduite de NAVANE.
Agents hypotenseurs	T	Effet additif possible	Les patients recevant ces médicaments doivent être surveillés de près pour détecter tout signe d'hypotension excessive lorsque le thiothixène est ajouté à leur traitement médicamenteux.

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

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

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

NAVANE (thiothixène) est un agent antipsychotique de la série des thioxanthènes. NAVANE possède certaines similitudes chimiques et pharmacologiques avec les phénothiazines

pipérazines et des différences avec le groupe aliphatique des phénothiazines. Le mode d'action de NAVANE n'a pas été clairement établi.

10.2 Pharmacodynamie

Les études psychopharmacologiques du thiothixène chez les animaux révèlent qu'il exerce plusieurs actions généralement considérées comme caractéristiques des médicaments antipsychotiques. Il bloque le comportement d'évitement conditionné chez les rats et les singes, diverses actions stimulantes centrales de l'amphétamine chez les souris et les rats, et les vomissements induits par l'apomorphine chez les chiens.

Le thiothixène supprime le comportement d'évitement conditionné chez les rats à des doses intrapéritonéales d'environ 3,2 mg/kg. Le comportement d'évasion reste cependant pratiquement intact, même à 32 mg/kg. De même, le thiothixène bloque la stimulation motrice, la mortalité et la stéréotypie caractéristique produites par l'amphétamine. La thermorégulation n'est pratiquement pas affectée.

Comme de nombreux dérivés de la phénothiazine, le thiothixène induit une catalepsie chez les rats et une catalepsie et des tremblements chez les chiens et les singes. Le thiothixène ne provoque pas de perte du réflexe de redressement à des doses sublétales et n'induit pas de flaccidité des muscles squelettiques. L'effet potentialisateur hypnotique du thiothixène est relativement faible.

Le thiothixène ne provoque qu'un léger effet hypotenseur chez les chiens non anesthésiés, même après 10 mg/kg par voie orale. Chez les chiens anesthésiés, même après des doses intraveineuses de 4 mg/kg, le thiothixène n'exerce qu'un léger effet hypotenseur. À cette même dose, le thiothixène réduit les effets presseurs de l'épinéphrine, de la noradrénaline et de l'histamine sans affecter la réponse de l'acétylcholine ou de l'angiotensine.

Le thiothixène est essentiellement inefficace comme anticonvulsivant, analgésique ou diurétique. Ses effets spasmodiques sur les muscles lisses contre les contractions provoquées par l'acétylcholine, la sérotonine et surtout l'histamine sont relativement faibles. La réponse corticale évoquée des chats au thiothixène était similaire à leur réponse à d'autres médicaments psychotropes.

Le schéma général des effets produits par le thiothixène chez les animaux de laboratoire semble ressembler étroitement à celui de la thiopropérazine.

10.3 Pharmacocinétique

Pharmacocinétique animale

Des études sur les excréments et la bile chez les animaux indiquent que le thiothixène est rapidement métabolisé en une grande variété de composés. Très peu de médicament inchangé est récupéré. Il convient donc de noter que, peu après l'absorption, les composés mesurés sont principalement les métabolites du thiothixène plutôt que le médicament parent. Le thiothixène, comme d'autres agents psychothérapeutiques tricycliques, semble être bien absorbé par voie orale. En conséquence, bien qu'un certain nombre de métabolites soient observés, très peu de médicament inchangé est retrouvé dans les selles après administration

orale et 65 % de la radioactivité administrée par voie orale est récupérée dans la bile d'un rat porteur d'une fistule biliaire. Ainsi, le foie joue un rôle dominant dans l'élimination du médicament.

Les niveaux initiaux élevés de médicament dans l'estomac des rats après administration orale de thiothixène rappellent les résultats obtenus avec la chlorpromazine chez les souris. Les concentrations élevées de médicaments dans les poumons signalées pour la chlorpromazine, la thioridazine, la perphénazine et la prochlorpérazine n'ont cependant pas été retrouvées avec le thiothixène. Le tissu cérébral contenait également relativement peu de thiothixène S35. De faibles niveaux de médicament dans le cerveau ont également été observés avec la trifluopérazine, la chlorpromazine et la thioridazine. Le thiothixène et ses métabolites sont rapidement éliminés de tous les tissus à l'exception du foie. Les faibles concentrations sériques maximales sont atteintes peu de temps après l'administration de thiothixène et diminuent rapidement, mais des quantités détectables sont toujours présentes 5 jours après l'administration. L'absorption, la distribution et le métabolisme du thiothixène administré par voie orale ou parentérale ne sont pas significativement différents.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à température ambiante entre 15 et 30 °C à l'abri de la chaleur et de la lumière. Ne pas conserver dans la salle de bain.

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

S.O.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

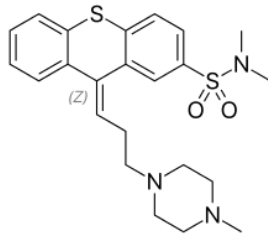
Substance pharmaceutique

Nom propre : Thiothixène

Nom chimique : Isomère cis du N,N-diméthyl-9-[3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-propylidène]thioxanthène-2-sulfonamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₃H₂₉N₃O₂S₂, 443,6 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : poudre cristalline blanche à blanc cassé, pratiquement insoluble dans l'eau

14 ESSAIS CLINIQUES

Les données des essais cliniques sur lesquels les indications originales ont été autorisées ne sont pas disponibles.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Des études toxicologiques animales sur NAVANE (thiothixène) ont été réalisées. Les DL₅₀ (mg/kg) étaient : Orale, souris, mâles 820, femelles 2 090; rats, mâles 1 300, femelles 1 980; chiens 500; IP, souris 530, rats 900. La DL₅₀ (mg/kg) du concentré oral NAVANE était : Oral, souris, mâle 203. La mort n'a pas pu être provoquée chez les rats mâles à des volumes de liquide maximaux tolérés de 20 ml/kg (équivalent à 100 mg/kg de base de thiothixène). La DL₅₀ intraveineuse de la solution intramusculaire NAVANE chez les souris et les rats mâles était respectivement de 25,4 et d'environ 28 mg/kg. Une anémie transitoire et/ou une leucopénie sont survenues chez des chiens à des doses de 12,5 mg/kg et plus. Ce phénomène n'a pas été observé chez les rats et les singes. Des doses quotidiennes de 12,5 mg/kg ou plus sur une période prolongée chez le chien ont produit des élévations de la phosphatase alcaline et des transaminases ainsi que des modifications microscopiques du foie. Des changements

microscopiques similaires dans le foie ont également été observés chez les rats après une dose prolongée de 50 mg/kg. Aucun effet n'a été observé sur les tests de la fonction hépatique et aucun changement microscopique dans le foie chez les singes. Tous ces effets se sont produits à des doses 25 à 100 fois supérieures à la dose clinique optimale habituelle. Aucune toxicité oculaire n'a été constatée dans aucune des études animales avec NAVANE, même après l'administration du médicament à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour pendant des périodes allant jusqu'à 18 mois. Une lactation a été observée chez le rat (chez les mâles et les femelles à des doses de 5 mg/kg/jour et plus), le chien (une femelle à 6 mg/kg/jour) et le singe (une femelle à 25 mg/kg/jour). Ces effets ont été décrits avec d'autres agents psychothérapeutiques.

Deux chiens recevant des injections intraveineuses de 15 mg/kg/jour pendant 12 jours ont présenté une irritation veineuse et locale sévère, rendant impossible toute injection supplémentaire. Sur le plan histopathologique, des zones focales de nécrose hépatocellulaire aiguë ont été observées chez les deux chiens, et une suppression de la spermatogenèse a été observée chez le mâle. Dans une autre étude, 15 mg/kg/jour par voie intraveineuse n'ont pu être administrés que pendant 6 jours en raison de l'apparition d'une irritation veineuse et de la formation de thrombus. Des doses plus faibles de 0,5 et 2 mg/kg/jour pendant 30 jours ont produit, à une fréquence inférieure, des changements similaires, mais moins graves.

Un groupe témoin d'excipient a montré une irritation locale minimale. Dans deux études supplémentaires sur des chiens, des doses intraveineuses de 0,5 à 5 mg/kg/jour pendant 15 jours ont également produit une certaine irritation locale, notamment la formation de thrombus. Des tremblements, une diminution de l'activité et de la respiration, des mouvements circulaires, des morsures, une ataxie et une prostration ont été observés après l'injection de 5 mg/kg dans l'une des études. Ces effets étaient cependant réversibles et se sont complètement résorbés en 30 minutes.

Chez le rat, l'injection intramusculaire de solution parentérale de thiothixène, administrée à des doses de 50, 25 ou 5 mg/kg/jour pendant cinq jours, est irritante, produisant une nécrose musculaire accompagnée d'un gonflement localisé. Les injections intramusculaires pendant plus de 5 jours n'étaient pas réalisables en raison d'une irritation fortement amplifiée par les volumes importants impliqués.

Génotoxicité

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

Cancérogénicité

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Dans les études de reproduction animale avec NAVANE, on a observé une certaine diminution du taux de conception, de la taille des portées et du taux de résorption chez les rats et les lapins, ce qui a été fréquemment signalé avec d'autres agents psychothérapeutiques. Après administration orale répétée de NAVANE à des rats (5 à 15 mg/kg/jour), des lapins (3 à

50 mg/kg/jour) et des singes (1 à 3 mg/kg/jour) avant et pendant la gestation, aucun effet tératogène n'a été observé.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr NAVANE

Capsules de thiothixène USP

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **NAVANE** 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 santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **NAVANE**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Patients âgés atteints de démence** : Le risque de décès est accru lorsque des antipsychotiques, comme NAVANE, sont utilisés chez des patients âgés atteints de démence. NAVANE ne doit pas être utilisé si vous avez plus de 60 ans et êtes atteint de démence.
- Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est une maladie neurologique rare et potentiellement mortelle. Ce syndrome a été associé à l'utilisation de médicaments antipsychotiques, dont NAVANE. Les symptômes du syndrome neuromusculaire comprennent une forte fièvre, une raideur musculaire inhabituelle, des troubles de la conscience, des sueurs et une accélération du rythme cardiaque. Si vous pensez être atteint du syndrome malin des neuroleptiques (SMN), consultez **immédiatement** un médecin.

Pour quoi NAVANE est-il utilisé?

- NAVANE est utilisé pour traiter la schizophrénie et d'autres troubles psychotiques chez les adultes.

Comment NAVANE agit-il?

NAVANE appartient à un groupe de médicaments appelés antipsychotiques, qui affectent les substances chimiques du cerveau qui permettent aux cellules nerveuses de communiquer entre elles (neurotransmetteurs). Ces substances chimiques sont appelées dopamine et sérotonine. NAVANE semble agir en modifiant l'équilibre de la dopamine et de la sérotonine dans votre corps.

Quels sont les ingrédients dans NAVANE?

Ingrédients médicinaux : Thiothixène

Ingrédients non médicinaux : Amidon de maïs, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, FD&C jaune n° 6, FD&C rouge n° 3, gélatine (bovine), lactose, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium.

NAVANE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Capsules : 5 mg

Ne prenez pas NAVANE si :

- vous êtes allergique au thiothixène ou à l'un des ingrédients de NAVANE;
- vous êtes allergique à d'autres 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 de graves problèmes rénaux;
- vous avez eu des lésions cérébrales;
- vous avez une maladie du foie;
- vous présentez un trouble des cellules sanguines, comme une anémie ou un faible nombre de globules blancs ou de plaquettes;
- vous présentez une somnolence, une respiration lente ou un pouls faible;
- vous êtes moins vigilant parce que vous prenez certains médicaments ou parce que vous avez bu de 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);
- vous avez moins de 12 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NAVANE, 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 êtes atteint d'une maladie cardiaque, d'antécédents de problèmes cardiaques ou de problèmes vasculaires.
- Vous avez des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou être à risque d'accident vasculaire cérébral.
- Vous buvez régulièrement de l'alcool; vous ne devez pas prendre NAVANE si vous êtes sous l'effet de l'alcool.
- Si vous présentez des facteurs de risque de formation de caillots sanguins, tels que :
 - des antécédents familiaux de caillots sanguins;
 - vous avez 65 ans ou plus;
 - si vous êtes une personne fumeuse;
 - vous avez un surplus de poids;

- vous avez eu une intervention chirurgicale majeure récente (comme le remplacement d'une hanche ou d'un genou);
- vous avez une incapacité à vous déplacer en raison d'un vol aérien ou pour d'autres raisons;
- vous prenez des contraceptifs oraux (« la pilule »);
- vous prenez des médicaments qui causent la somnolence;
- votre taux sanguin de potassium ou de magnésium est faible;
- vous êtes atteint ou à risque d'une maladie oculaire appelée glaucome;
- vous êtes atteint d'une maladie appelée hypertrophie de la prostate;
- vous avez la maladie de Parkinson;
- vous avez des antécédents de crises d'épilepsie ou de troubles convulsifs;
- vous êtes en sevrage d'alcool;
- vous êtes exposé à une chaleur extrême;
- vous utilisez des insecticides; NAVANE peut augmenter la toxicité de certains types d'insecticides, notamment les insecticides utilisés pour l'agriculture, le traitement des animaux (contrôle des puces et des tiques) et pour le traitement des parasites autour de la maison et du jardin. Faites preuve de prudence si vous devez utiliser ces produits pendant le traitement par NAVANE.
- Vous avez des niveaux élevés d'une hormone appelée prolactine et une condition appelée hypogonadisme;
- vous êtes enceinte ou pensez l'être;
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter.

Autres mises en garde à connaître :

Conduite de véhicules et utilisation de machines : NAVANE peut affecter vos capacités mentales et/ou physiques, en particulier lorsque vous commencez votre traitement ou lorsque votre dose est augmentée. Avant de conduire ou d'effectuer des tâches qui exigent une attention particulière, attendez de voir comment vous réagissez à NAVANE. Vous devez être prudent lorsque vous effectuez des tâches qui peuvent être dangereuses.

Effets sur les nouveau-nés : Vous ne devez pas prendre NAVANE pendant votre grossesse, sauf si vous en avez parlé à votre professionnel de la santé. Dans certains cas, les bébés nés de mères ayant pris NAVANE durant leur grossesse ont manifesté des symptômes graves qui ont mené à leur hospitalisation. Il arrive que les symptômes disparaissent spontanément. Recherchez sans délai une prise en charge médicale d'urgence pour votre nouveau-né dans les cas suivants :

- il a des difficultés respiratoires;
- il a une somnolence excessive;
- il a une rigidité musculaire ou des muscles flasques (comme ceux d'une poupée de chiffon);
- il a des tremblements;

- il a des difficultés à se nourrir

Exposition aux rayons du soleil : Des réactions cutanées au soleil ont été signalées chez des personnes prenant NAVANE. Dans la mesure du possible, évitez toute exposition inutile au soleil.

Surveillance et tests : Votre professionnel de la santé peut effectuer des tests avant et pendant votre traitement par NAVANE. Il peut s'agir de tests pour mesurer votre :

- Poids corporel;
- Glycémie (taux de sucre dans le sang);
- Formule sanguine complète et numération des globules blancs;
- Tension artérielle;
- Fonction hépatique et rénale.

Constipation grave : NAVANE peut provoquer une constipation grave. Informez votre professionnel de la santé si vous présentez une constipation nouvelle ou qui s'aggrave. Vous pourriez avoir besoin d'un laxatif.

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 médicaments alternatifs.

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

- alcool; NAVANE peut aggraver les effets de l'alcool, évitez de boire de l'alcool pendant que vous prenez NAVANE;
- agents anti-anxiété;
- antidépresseurs;
- relaxants musculaires;
- médicaments anticonvulsivants, tels que la carbamazépine;
- médicaments contre l'hypertension artérielle, tels que la guanéthidine et le guanadrel;
- cabergoline, utilisée pour traiter les niveaux élevés de prolactine;
- métrizamide, utilisé comme agent de contraste;
- gréparfloxacin et sparfloxacin, utilisées pour traiter les infections bactériennes;
- lithium, utilisé dans le traitement du trouble bipolaire;
- cisapride, utilisé pour traiter le reflux gastrique;
- médicaments à effets atropiniques;
- analgésiques narcotiques (p. ex. la codéine);
- médicaments utilisés pour aider à dormir;
- antihistaminiques provoquant une somnolence (par exemple, la diphenhydramine) ou d'autres médicaments contre la toux et le rhume; demandez à votre professionnel de la santé en cas de doute;

- d'autres médicaments susceptibles de vous rendre somnolent.

Comment prendre NAVANE :

- Prenez NAVANE par voie orale, exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Même si vous vous sentez mieux, ne modifiez PAS votre dose et n'arrêtez pas de prendre NAVANE sans en parler à votre professionnel de la santé.
- Essayez de prendre NAVANE à la même heure chaque jour.

Dose habituelle :

La dose initiale habituelle est de 5 mg à 10 mg, une fois par jour. Votre professionnel de la santé augmentera progressivement votre dose jusqu'à 15 mg à 30 mg, une fois par jour. Votre professionnel de la santé a choisi la dose qui convient le mieux à votre situation personnelle, mais il peut la modifier en fonction de votre réponse au médicament.

La dose maximale recommandée est de 60 mg, 1 fois par jour. Des doses allant jusqu'à 60 mg par jour peuvent être divisées en doses égales et prises deux ou trois fois par jour.

Surdosage :

Les symptômes d'un surdosage avec NAVANE peuvent inclure :

- agitation,
- confusion,
- somnolence,
- étourdissements,
- raideur ou contractions musculaires,
- augmentation de la salivation,
- difficultés à avaler,
- faiblesse,
- perte d'équilibre ou de coordination,
- évanouissements.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de NAVANE, 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 de prendre une dose, prenez-la dès que vous constatez l'oubli, à moins qu'il soit presque l'heure de prendre votre prochaine dose. S'il est presque l'heure de prendre

vosre prochaine dose, ne prenez pas la dose que vous avez oubliée et reprenez votre schéma posologique habituel. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose manquée.

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

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

Les effets secondaires peuvent comprendre les effets suivants :

- transpiration;
- fuite d'urine en raison d'une perte de contrôle de la vessie (incontinence urinaire);
- étourdissements, somnolence;
- agitation, nervosité;
- dépression;
- crampes;
- sécheresse buccale;
- baver;
- congestion nasale;
- nausées et vomissements;
- maux de tête;
- changements dans les menstruations;
- altération de la libido;
- impuissance;
- gonflement des seins et production de lait, chez l'homme comme chez la femme;
- changements du poids;
- vision trouble;
- augmentation de la sensibilité au soleil;
- difficulté à dormir.

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	
INCONNU			
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, nausées et vomissements			✓
Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) : raideur musculaire prononcée ou inflexibilité avec forte fièvre, sueurs, rythme cardiaque rapide ou irrégulier et sensation de confusion ou de conscience réduite			✓
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		✓	
Convulsions (crises convulsives) : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience			✓
Priapisme : érections prolongées (persistant plus de 4 heures) et douloureuses			✓
Dyskinésie tardive (DT) : contractions musculaires incontrôlables ou mouvements inhabituels/anormaux du visage, de la langue ou d'autres parties du corps		✓	

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	
Hypotension (faible tension artérielle) : étourdissements, évanouissement, vertiges, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (pouvant survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout)		✓	
Hypertension (tension artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleur ou pression thoracique, enflure des chevilles et des jambes, couleur bleuâtre des lèvres et de la peau, pouls rapide ou palpitations cardiaques		✓	
Diminution de la transpiration		✓	
Jaunisse : couleur jaune de la peau et du blanc des yeux, urines foncées, selles pâles, démangeaisons sur tout le corps		✓	
Infection respiratoire : fièvre, symptômes ressemblant à ceux de la grippe, toux, difficulté à respirer ou respiration rapide		✓	
Apparition ou aggravation d'une constipation		✓	
Acathisie : sensation d'agitation, incapacité à rester immobile		✓	
Problèmes oculaires : changements de vision, vision floue, sensibilité à la lumière ou autre trouble oculaire.		✓	

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	
Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) : soif accrue, besoin fréquent d'uriner, sécheresse cutanée, maux de tête, vision trouble et fatigue.	✓		
Caillots de sang : gonflement, 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.		✓	

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 courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

Conserver ce médicament à température ambiante entre 15 et 30 °C à l'abri de la chaleur et de la lumière. Ne pas conserver dans la salle de bain.

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

Pour en savoir davantage au sujet de NAVANE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : [\(<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>\); le site Web du fabricant <http://searchlightpharma.com/> ou peut être obtenu en téléphonant au Searchlight Pharma Inc., au : 1 \(855\) 331-0830](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html)

Le présent dépliant a été rédigé par Searchlight Pharma Inc.

Dernière révision : 23 mai 2023