

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS

Pr NOZINAN®

Solution injectable de chlorhydrate de méthotriméprazine, USP
dosée à 25 mg/mL

Neuroleptique

sanofi-aventis Canada Inc.
2905, Place Louis-R.-Renaud
Laval (Québec) H7V 0A3

Date de révision :
6 novembre 2017

N° de contrôle de la présentation : 208067

Version s-a 12.0 datée du 6 novembre 2017

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr^rNOZINAN[®]

Solution injectable de chlorhydrate de méthotriméprazine, USP

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Neuroleptique

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Nozinan[®] est doté de propriétés antipsychotiques, tranquillisantes, anxiolytiques, sédatives et analgésiques.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Troubles psychotiques : schizophrénies aiguës et chroniques, psychoses séniles, syndromes maniaco-dépressifs.

Nozinan peut aussi être utile :

- comme 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;
- comme antiémétique : pour combattre les nausées et les vomissements d'origine centrale;
- comme sédatif : pour traiter l'insomnie.

CONTRE-INDICATIONS

- hypersensibilité à la méthotriméprazine ou à tout ingrédient de sa formulation ou à tout composant du contenant;
- sensibilité aux phénothiazines;
- coma ou de dépression du SNC dus à l'alcool, aux hypnotiques, aux analgésiques ou aux narcotiques;
- chez les sujets souffrant de dyscrasie sanguine;
- insuffisance hépatique;
- lésions cérébrales;
- phéochromocytome;
- collapsus circulatoire/hypotension grave ou trouble cardiaque grave;
- anesthésie régionale ou rachidienne.

MISES EN GARDE

Patients âgés atteints de démence

L'analyse des résultats de 13 essais (durée modale de 10 semaines) comparant divers antipsychotiques atypiques à un placebo chez des patients âgés atteints de démence a révélé que le taux de mortalité était 1,6 fois plus élevé chez les sujets traités. Bien que les causes de mortalité aient été variées, la plupart des décès semblaient être d'origine cardiovasculaire (p. ex., insuffisance cardiaque, mort subite) ou infectieuse (p. ex., pneumonie). Des études menées par observation indiquent qu'à l'instar du traitement par des antipsychotiques atypiques, l'emploi d'antipsychotiques classiques peut accroître la mortalité. On ne sait pas dans quelle mesure les cas de mortalité signalés durant les études menées par observation peuvent être attribués à l'emploi de l'antipsychotique plutôt qu'à certaines caractéristiques des patients. Nozinan n'est pas indiqué pour le traitement de la démence (voir la section PRÉCAUTIONS, *Mortalité chez les patients âgés atteints de psychose attribuable à la démence* et *Effets indésirables vasculaires cérébraux (AVC, etc.) chez les patients âgés atteints de démence*).

Risques professionnels :

Nozinan peut entraîner un ralentissement psychomoteur, particulièrement pendant les premiers jours du traitement. Prévenir les patients que, dans ce cas, ils devront s'abstenir de conduire un véhicule automobile ou d'exercer des activités exigeant de l'attention.

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.

Appareil cardiovasculaire :

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 aussi les sections PRÉCAUTIONS, *Interactions médicamenteuses* et RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Dyskinésie tardive :

Comme avec tous les antipsychotiques, une dyskinésie tardive peut se manifester chez certains patients en cours de traitement à long terme ou après interruption du traitement. Le syndrome se caractérise principalement par des mouvements rythmiques involontaires de la langue, du visage, de la bouche ou de la mâchoire. Les manifestations peuvent être permanentes chez certains

patients. S'il est nécessaire de reprendre le traitement, d'augmenter la posologie ou de passer à un autre antipsychotique, il peut arriver que le syndrome soit masqué. 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.

Syndrome neuroleptique malin :

Un syndrome neuroleptique malin (SNM) peut survenir chez les patients qui reçoivent des antipsychotiques. Le SNM se caractérise par 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), une insuffisance rénale aiguë et une leucocytose. L'hyperthermie constitue souvent un signe précoce de ce syndrome. La présence d'un SNM nécessite l'interruption immédiate du traitement antipsychotique, l'institution d'un traitement de soutien approprié et une surveillance étroite du patient.

Appareil reproducteur :

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

Troubles vasculaires :

Des cas de thromboembolie veineuse, parfois mortelle, ont été associés à l'emploi d'antipsychotiques. Par conséquent, Nozinan doit être employé avec prudence chez les patients qui présentent des facteurs de risque de thromboembolie (voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Femmes enceintes

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 symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage à la suite de l'accouchement. On signale des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de 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. Des signes liés aux propriétés atropiniques des phénothiazines : iléus méconial, retard à l'émission du méconium, ballonnements, tachycardie et des troubles de l'alimentation 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.

Étant donné que l'innocuité de Nozinan durant la grossesse n'a pas été établie, on ne doit pas employer ce médicament chez les femmes enceintes ou aptes à procréer, à moins que les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent de façon marquée sur les risques pour le fœtus.

Malformations congénitales

Les études évaluant la toxicité de cet agent sur l'appareil reproducteur de l'animal sont insuffisantes. Chez l'humain, le risque d'effets tératogènes associé à Nozinan n'a pas été évalué. Diverses études épidémiologiques prospectives portant sur d'autres phénothiazines ont donné des résultats contradictoires au sujet du risque d'effets tératogènes. 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. Nozinan ne doit pas être employé durant la grossesse, particulièrement au cours du premier trimestre, à moins que les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent de façon marquée sur les risques pour le fœtus.

Femmes qui allaitent

Nozinan est excrété en petite quantité dans le lait maternel humain. On ne peut donc pas exclure les risques possibles pour l'enfant allaité. La femme doit soit cesser d'allaiter, soit ne pas commencer ou poursuivre un traitement par Nozinan, cette décision reposant sur l'évaluation des bienfaits de l'allaitement pour l'enfant en comparaison des bienfaits du traitement pour la mère.

Troubles de la 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.

PRÉCAUTIONS

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.

Le traitement par Nozinan doit être amorcé par de faibles doses chez les patients atteints d'artériosclérose ou de troubles cardiovasculaires.

En raison de ses effets anticholinergiques, Nozinan doit être administré avec précaution en présence de glaucome ou d'hypertrophie de la prostate.

Durant un traitement prolongé, pratiquer à intervalles réguliers les tests de la fonction hépatique. On recommande également d'examiner périodiquement la formule sanguine et de surveiller l'apparition de tout symptôme de dyscrasie sanguine.

Nozinan doit être employé avec prudence chez les épileptiques étant donné que les phénothiazines, y compris Nozinan, peuvent abaisser le seuil convulsivant. Il est recommandé d'administrer aux épileptiques un anti-convulsivant approprié pendant un traitement par Nozinan.

Interactions médicamenteuses

Nozinan potentialise l'action des autres phénothiazines et des déprimeurs 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.

Associations qui demandent des précautions :

Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) Métabolisme: Les phénothiazines, y compris le Nozinan, sont des substrats et des inhibiteurs du CYP2D6, et des interactions pharmacocinétiques ont été signalées entre les substrats du CYP2D6 et les phénothiazines.

Nozinan et ses métabolites non hydroxylés sont des inhibiteurs puissants du CYP2D6.

L'administration concomitante de Nozinan et d'un médicament principalement métabolisé par le système enzymatique CYP2D6 peut modifier la concentration plasmatique de l'un ou l'autre de ces médicaments. Surveiller l'efficacité et les réactions indésirables potentiellement dépendantes de la dose associées au Nozinan et aux substrats co-administrés du CYP2D6 tels que la codéine, la venlafaxine, l'amitriptyline et la nortriptyline.

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 aussi les sections MISES EN GARDE, *Appareil cardiovasculaire*).

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

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

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

L'efficacité et l'innocuité de Nozinan n'ont pas été évaluées chez les patients âgés atteints de psychose attribuable à la démence. D'après des études menées par observation, l'emploi d'antipsychotiques pourrait accroître le risque de mortalité chez cette population. Nozinan n'est pas indiqué chez les patients atteints de psychose attribuable à la démence.

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

Lors d'études cliniques, on a observé un risque accru d'effets indésirables vasculaires cérébraux chez les patients atteints de démence qui ont reçu un traitement par certains antipsychotiques atypiques. 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 ne peut être exclue. Nozinan n'est donc pas indiqué chez les patients atteints de démence.

Troubles vasculaires

Nozinan doit être employé avec prudence chez les patients qui ont des facteurs de risque ou des antécédents d'AVC.

Systeme endocrinien et métabolisme

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 (voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Les patients qui ont reçu un diagnostic de diabète ou qui présentent des facteurs de risque de diabète avant d'entreprendre un traitement par Nozinan doivent faire l'objet d'une surveillance adéquate de la glycémie au cours du traitement (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

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

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.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables peuvent être classées comme suit :

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, de convulsions et de crise épileptique.

Les rares réactions extrapyramidales signalées apparaissent généralement au cours de traitements prolongés comportant l'administration de fortes doses de Nozinan. Ces réactions se corrigent par la réduction de la dose de médicament ou l'administration d'un antiparkinsonien.

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 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 et des cas isolés de mort subite pouvant être d'origine cardiaque (voir les sections MISES EN GARDE, *Appareil cardiovasculaire* et PRÉCAUTIONS, *Interactions médicamenteuses*) ainsi que d'autres cas de mort subite inexplicée chez des patients recevant des neuroleptiques phénothiaziniques.

Troubles 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 la section MISES EN GARDE, *Troubles vasculaires*).

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

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 la section PRÉCAUTIONS, *Système endocrinien et métabolisme*).

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

Hépatobiliaire : On a noté de rares cas d'ictère cholestatique, sans atteinte du parenchyme hépatique. On a également signalé des cas de lésions hépatocellulaires, cholestatiques et mixtes.

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

Effets sur la peau : Les réactions de photosensibilité et les réactions allergiques sont extrêmement rares.

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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 déprimeur 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.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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.

Adultes

Voie i.m. : dose totale quotidienne de 75 à 100 mg, devant être fractionnée en injections de 25 mg pratiquées 3 ou 4 fois par jour par injection intramusculaire profonde, 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.

Pédiatrie

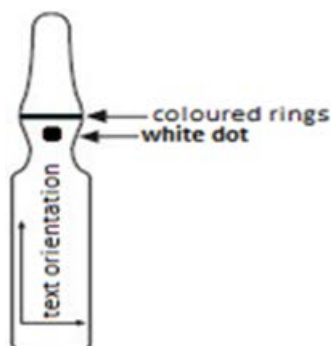
Voie i.m.: une dose journalière total de 0,0625 à 0,125 mg/kg, donnée une fois par jour ou en doses fractionnées. Substituer la voie orale à la voie parentérale aussitôt que possible.

Voie i.v.: 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).

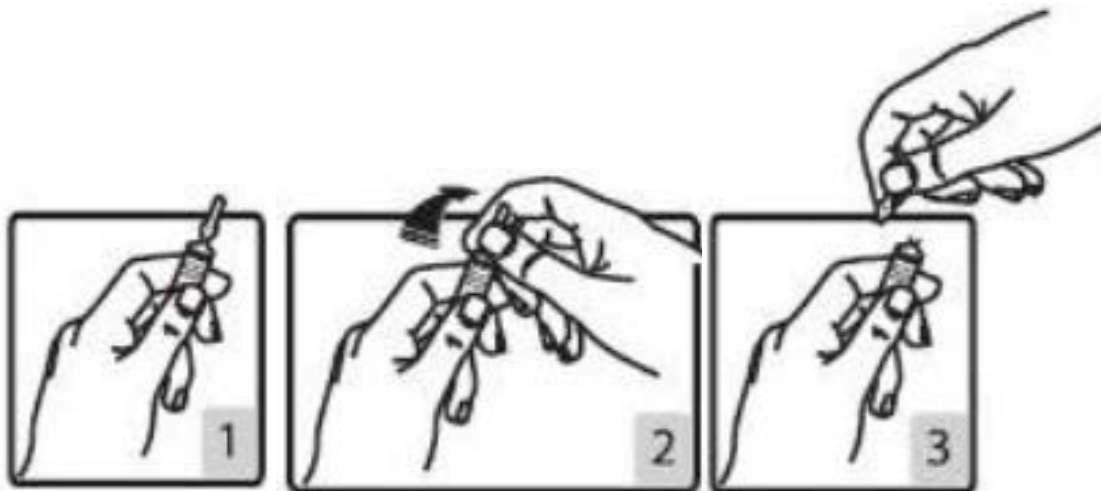
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES CONCERNANT LA MANIPULATION

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.



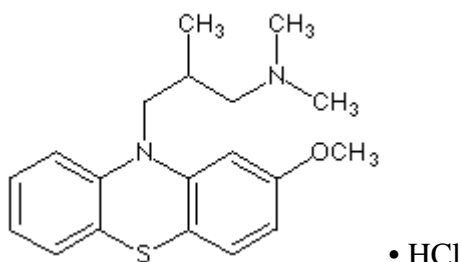
- Tenez la partie inférieure de l'ampoule à la verticale avec une main. S'il y a du liquide dans le haut ou la tige de l'ampoule, tapotez doucement le haut pour le déplacer vers le bas de l'ampoule.
- Placez l'ampoule comme indiqué sur l'image 1, avec votre pouce au niveau ou au-dessous de la tige, pointant vers le point blanc. N'exercez pas de pression excessive sur le cylindre de l'ampoule.
- De l'autre main, saisir 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:
 - o s'écarter (action de déchirure),
 - o se rapprocher l'une de l'autre et
 - o se tordre.



RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : chlorhydrate de méthotriméprazine
Dénomination chimique : chlorhydrate de 3-(2-méthoxy-10*H*-phénothiazin-10-yl)-*N,N*,2-triméthylpropan-1-amine
Formule développée :



Formule brute : $C_{19}H_{24}N_2OS \cdot HCl$
Masse moléculaire : 364,9
Description : poudre légèrement hygroscopique blanche ou légèrement jaunâtre
Solubilité : très soluble dans l'eau et l'alcool et pratiquement insoluble dans l'éther
Point de fusion : 142 et 162 °C

Composition

Chaque mL contient 25 mg de méthotriméprazine base (sous forme de chlorhydrate). Ingrédients non médicinaux : acide ascorbique à 0,1 %, chlorure de sodium à 0,65 %, eau pour préparations injectables et sulfite de sodium à 0,05 %.

STABILITÉ ET CONSERVATION

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

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

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.

Nozinan contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide ascorbique à 0,1 %, chlorure de sodium à 0,65 %, sulfite de sodium à 0,05 % et eau pour préparations injectables.

PHARMACOLOGIE

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.

TOXICOLOGIE

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 anatomo-pathologique des organes des animaux sacrifiés témoignait de l'intégrité des parenchymes viscéraux.

RÉFÉRENCES

1. Capron M, Lafitte B, Benedit M, Camard CN, Nicolas F, Beligon C, et al. Necrotizing colitis in a 29-year-old man under high-dose neuroleptics. *Reanimation Urgences* 1999;8(8):701-4.
2. Cubeddu LX. QT prolongation and fatal arrhythmias: a review of clinical implications and effects of drugs. *American Journal of Therapeutics* 2003;10(6):452-7.
3. Courvoisier S, Ducrot R, Fournel J, Julou L. Propriétés pharmacodynamiques générales de la lévomépromazine (7044 R.P.). *C.R. Soc Biologie* 1957;151(7):1378-82.
4. Divry P, Boron J, Collard J. La lévomépromazine dans les cures de sommeil potentialisées et les cures neuroleptiques. *Acta Neurol Psych Belgica* 1959;59(3):325-36.
5. Fekete Z. Control of pruritus with levomepromazine. *Appl Therap* 1963;5(4):333-4.
6. Fenichel RR, Malik M, Antzelevitch C, Sanguinetti M, Roden DM, Priori SG, et al. Drug-induced torsades de pointes and implications for drug development. *J Cardiovasc Electr* 2004;15(4):475-95.
7. Filloux MC, Marechal K, Bagheri H, Morales J, Nouvel A, Laurencin G. Phenothiazine-induced acute colitis: A positive rechallenge case report. *Clin Neuropharmacol* 1999;22(4):244-5.
8. Flamant J. Utilisation à faibles doses d'un nouveau neuroleptique (lévomépromazine, 7044 R.P.) dans le traitement des dystonies neuro-végétatives. *L'Hôpital* 1960;March H.S.
9. Gram LF, Hansen mg, Sindrup SH, Brösen K, Poulsen JH, Aaes-Jørgensen T, et al. Citalopram: interaction studies with levomepromazine, imipramine and lithium. *Ther Drug Monitoring* 1993;15:18-24.
10. Hals PA, Dahl SG. Effect of levomepromazine and metabolites on debrisoquine hydroxylation in the rat. *Pharmacology & Toxicology* 1994;75:255-60.
11. Huot JM, Kristof AC. Lévomépromazine (Nozinan) - a new neuroleptic agent for treatment of senile patients. *CMAJ* 1959;81:546-8.
12. Kenbubpha K, Silpakit C. Association between antipsychotics and sudden death in psychotic in-patients. *International Medical Journal* 2002;9(1):27-31.
13. Lambert PA, Beaujard M, Achaintre A, Broussolle P, Perrin J, Berthier C, et al. Essais thérapeutiques d'un nouveau dérivé de la phénothiazine, la lévomépromazine ou 7044 R.P. *Ann Medico-Psychol* 1957;115(2):291-6.
14. Larrey D, Lainey E, Blanc P, Diaz D, David R, Biaggi A. Acute colitis associated with prolonged administration of neuroleptics. *J Clin Gastroenterol* 1992;14(1):64-7.
15. Levy L, Ban T. Phenothiazine drugs and the general practitioner. *CMAJ* 1962;86:415-7.
16. Mehtonen OP, Aranko K, Malkonen L, Vapaatalo H. A survey of sudden death associated with the use of antipsycgotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:58-64.

17. Muller D. The treatment of restless psychotics with methotrimeprazine (Veractil). *J Ment Sci* 1961;107(449):783-6.
18. Panaccio V. La lévomépromazine dans le traitement des dermatoses prurigineuses. *Union Med Canada* 1964;93(3):317-9.
19. Paradis B. La lévomépromazine en anesthésie. *Anesthésie-Analgésie* 1959;16(1):185-93.
20. Paradis B, Lamontagne A, Gagne-Desrosiers R, Lamarche Y. Association Nozinan-fluothane en anesthésie. *Laval Medical* 1959;28(3):337-44.
21. Payne P, Veringer D. Levomepromazine in the treatment of neuroleptic resistant psychotics. *J Ment Sci* 1960;106:1429-31.
22. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiat* 2001;58(12):1161-7.
23. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SHL. Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Brit J Psychiat* 2002;180:515-22.
24. Sakurai T, Nishizono M, Nothohara N, Kitahara N. The treatment of schizophrenia with large doses of levomepromazine. *Clin Psychiat* 1963;4(10):741-54.
25. Sarwer-Foner GJ, Hajnsek F, Groszman M, Grauer H, Koranyi EK. Clinical investigation of levomepromazine (Nozinan) in open psychiatric settings. *Med Services J Canada* 1961;17(11):798-817.
26. Sigwald J, Bouttier D, Caille F. Le traitement du zona et des algies zostériennes. Étude des résultats obtenus avec la lévomépromazine. *Thérapie* 1959;14(5):818-24.
27. Sigwald J, Bouttier D, Solignac J. Essai de traitement de la névralgie essentielle du trijumeau par la lévomépromazine. *Rev Neurol* 1958;99(5):580-1.
28. Sigwald J, Bouttier D, Solignac J, Dumezil. L'action antalgique des phénothiazines. I- Le traitement par la lévomépromazine des algies intenses ou irréductibles. *Thérapie* 1959;14(6):978-84.
29. Simard-Savoie S, Bloomfield S, Bernier J, Tetreault L. Evaluation clinique des propriétés analgésiques de la lévomépromazine, de la morphine et du placebo sur la douleur chronique. *Union Med Canada* 1964;93(1):61-7.
30. Syvälahti EKG, Lindberg R, Kallio J, De Vocht M. Inhibitory effects of neuroleptics on debrisoquine oxidation in man. *Brit J Clin Pharmacol* 1986;22:89-92.
31. Taylor DM. Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiat Scand* 2003;107(2):85-95.
32. Taylor RG, Doku HC. Use of methotrimeprazine after oral surgery. *J Dental Med* 1967;22:141-3.
33. Zeltser D, Justo D, Halkin A, Prokhorov V, Heller K, Viskin S. Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine* 2003;82(4):282-90.

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

Pr^rNOZINAN[®]

Solution injectable de chlorhydrate de
méthotriméprazine, USP

Le présent dépliant s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Nozinan[®]. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Nozinan est utilisé pour traiter les symptômes associés aux schizophrénies, aux psychoses et aux syndromes maniaco-dépressifs.

Nozinan peut aussi être utilisé pour soulager la douleur, prévenir les nausées et les vomissements et soulager l'insomnie.

Si vous avez des questions sur les raisons pour lesquelles Nozinan vous a été prescrit, n'hésitez pas à les poser à votre médecin.

Effets de ce médicament :

Nozinan aide à :

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

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre Nozinan dans l'une ou l'autre des circonstances suivantes :

- Si vous êtes allergique à Nozinan, à l'un de ses ingrédients (voir la section **Ingrédients non médicinaux**), ou aux phénothiazines (type d'antipsychotique);
- Si vous présentez une altération de la conscience ou un état comateux, en particulier si ces états sont attribuables à l'alcool ou à des médicaments;
- Si vous souffrez d'une maladie du foie;
- Si vous souffrez d'une maladie du sang;

- Si vous souffrez d'une affection connue sous le nom de phéochromocytome (une tumeur de la glande surrénale);
- Si vous souffrez d'un trouble cardiaque grave ou d'un trouble vasculaire grave;
- Si vous avez subi des lésions cérébrales;
- Si vous souffrez de somnolence, de respiration lente, de pouls faible;
- Si vous allez subir une anesthésie dans la colonne vertébrale ou dans un endroit (comme un bras, une jambe ou le bas du corps).

Nozinan n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence (déclin mental).

Ingrédient actif : chlorhydrate de méthotriméprazine.

Ingrédients non médicinaux : acide ascorbique à 0,1 %, chlorure de sodium à 0,65 %, eau pour préparations injectables et sulfite de sodium à 0,05 %.

Formes posologiques :

Solution injectable : 25 mg/mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Au cours des premiers jours de traitement, Nozinan peut entraîner de la somnolence ou une baisse de la vigilance chez certaines personnes. Vous devez vous abstenir de conduire un véhicule automobile, de faire fonctionner des machines ou de participer à des activités qui demandent votre totale vigilance tant que vous n'aurez pas acquis la certitude que Nozinan ne vous affecte pas sur ce plan.

Des troubles musculaires, neurologiques, vasculaires et cardiaques, de même que de l'hyperglycémie, peuvent se produire chez certains patients qui suivent un traitement par Nozinan (Voir ci-dessous les sections « **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE** » et « **EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE** »).

Effets sur les nouveau-nés :

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 de la difficulté à respirer, s'il est excessivement somnolent, s'il présente une rigidité ou, au contraire, un relâchement musculaire (comme une poupée de

chiffon), s'il tremble ou s'il a de la difficulté à se nourrir.

Effets sur la fertilité :

Nozinan peut diminuer la fertilité, tant chez les hommes que chez les femmes.

Avant de prendre Nozinan assurez-vous d'aviser votre médecin si vous avez/êtes dans l'une des circonstances suivantes :

- maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins,
- antécédents de maladie vasculaire cérébrale, tels qu'un accident vasculaire cérébral (AVC) et un accident ischémique transitoire (mini-AVC),
- augmentation du volume de la prostate (hypertrophie bénigne de la prostate),
- pression trop élevée dans les yeux (glaucome),
- crises convulsives actuelles ou passées (p. ex., épilepsie),
- si vous devez subir une opération (ou toute intervention nécessitant une anesthésie),
- si vous êtes enceinte ou pensez le devenir,
- si vous allaitez,
- si vous prenez d'autres médicaments (sur ordonnance ou en vente libre).

Si on vous administre du Nozinan et que vous êtes exposés à la chaleur extrême ou que vous faites des activités qui peuvent élever votre température corporelle (p. ex., faire des exercices vigoureux ou travailler dans des endroits chauds et ensoleillés) ou si vous êtes déshydratés, consultez votre médecin pour obtenir des soins spéciaux.

Si vous êtes une personne âgée et que vous souffrez de constipation grave, veuillez consulter sans tarder votre médecin.

Durant un traitement de longue durée, vous devrez passer périodiquement des examens de la fonction hépatique (du foie).

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Le fait de prendre Nozinan avec certains autres médicaments peut augmenter la quantité de l'autre médicament dans votre corps et ainsi accroître le risque d'effets secondaires. Avant de prendre des médicaments sur ordonnance, des médicaments en vente libre ou des produits à base d'herbes médicinales, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Interactions médicamenteuses : Nozinan peut intensifier les effets secondaires (tels que la somnolence) des

médicaments suivants :

- médicaments contre les allergies
- somnifères
- médicaments antidouleur
- médicaments pour les convulsions
- antidépresseurs
- médicaments pour les maladies mentales

Interactions médicament-mode de vie :

Nozinan peut augmenter les effets de l'alcool. Ne buvez pas d'alcool si vous prenez Nozinan.

Nozinan peut fausser les résultats de certains tests de grossesse; renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien à ce sujet.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Votre médecin a établi la dose qui vous convenait le mieux en fonction de vos besoins et de votre situation personnelle. Il est bien important de prendre Nozinan® comme votre médecin vous l'a indiqué. En fonction de votre réponse, le médecin pourra augmenter ou diminuer votre dose.

Vous pourriez ressentir des effets secondaires si vous arrêtez de prendre votre médicament brusquement. Ne cessez pas de prendre votre médicament sans en avoir d'abord parlé à votre médecin.

Chez l'adulte :

- Nozinan est injecté dans un muscle.

Chez l'enfant : la dose est déterminée en fonction du poids.

- Nozinan peut être injecté dans un muscle.
- Nozinan peut aussi être injecté dans une veine. La solution injectable de Nozinan est alors diluée dans une solution contenant du glucose puis injectée lentement dans une veine.

Surdose :

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Si vous avez pris une dose excessive de Nozinan, rendez-vous tout de suite au cabinet de votre médecin ou à l'urgence la plus proche, ou communiquez avec le

centre antipoison de votre région. Vous devez agir ainsi même si vous ne ressentez aucun symptôme d'empoisonnement ni malaise. Si vous avez pris trop de Nozinan, cela pourrait se manifester par de la somnolence, des spasmes, des tremblements, des crises convulsives, une baisse de pression sanguine et de la difficulté à respirer, et même par un état comateux.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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 :

- De la somnolence peut se produire en début de traitement, mais elle disparaît généralement au cours des premières semaines. Si cet effet persiste, parlez-en à votre médecin : il se pourrait qu'il réduise la dose de votre médicament.
- Sécheresse de la bouche.
- Constipation et difficulté à uriner chez les personnes âgées.

Les effets secondaires suivants ont été signalés peu fréquemment :

- Une prise de poids a parfois été signalée chez les patients suivant un traitement de longue durée à fortes doses.
- Votre peau pourrait être plus sensible à la lumière du soleil.

Avant d'amorcer le traitement par Nozinan, votre médecin devrait mesurer votre poids corporel et continuer de le surveiller tout au long du traitement.

Avant que vous commenciez à prendre Nozinan, votre médecin devrait procéder à des analyses sanguines destinées à surveiller votre taux de glucose sanguin (glycémie) ainsi que votre nombre de globules blancs (cellules sanguines servant à combattre les infections). Si des symptômes comme des maux de gorge et de la fièvre surviennent, consulter votre médecin. Il devrait continuer à surveiller ces paramètres sanguins aussi longtemps que vous suivez votre traitement.

Si votre taux de prolactine (mesuré par une analyse sanguine) est élevé et si vous présentez une affection appelée *hypogonadisme*, vous pourriez être exposé à un risque accru de fracture en raison de l'ostéoporose. Ce problème touche autant les hommes que les femmes.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme ou effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Baisse de pression sanguine (symptômes : étourdissements, surtout en se mettant debout)		√	
Peu fréquent			
Réactions allergiques: éruption cutanée, rougeurs ou démangeaisons			√
Douleurs dans la bouche, dans les gencives ou dans la gorge, douleurs abdominales ou jaunisse			√
Accélération ou irrégularité des battements cardiaques, baisse ou hausse de la pression sanguine			√
Tremblements, rigidité musculaire, spasmes, altération des mouvements volontaires, mouvements des yeux vers le haut, exagération des réflexes, bavage, convulsions et crises épileptiques			√
Hyperglycémie (taux de sucre trop élevé dans le sang), avec des symptômes tels que : augmentation de la soif, diminution de l'appétit, nausées ou vomissements		√	
Infection respiratoire, fièvre, symptômes de type grippal, toux, respiration difficile ou accélérée			√
Sueurs abondantes, confusion, obscurcissement de la conscience			√
Contractions musculaires, mouvements involontaires de la langue, du visage, de la bouche ou de la mâchoire			√
Douleur, enflure, rougeur ou sensation de chaleur au bras ou à la jambe, douleur à la poitrine, anxiété, toux et crachement de sang			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme ou effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Érection prolongée (durant plus de 4 heures) et douloureuse			√
Survenue de constipation ou aggravation de la constipation		√	
Maladie du foie avec des symptômes, tels que : douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, selles pâles.		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de Nozinan, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)
- Téléphoner au numéro sans frais : 1-866-234-2345
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789, ou
 - Adresse postale :
 - Programme Canada Vigilance
 - Santé Canada
 - Indice de l'adresse 1908C
 - Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

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.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière restent les meilleures sources d'information pour vous renseigner sur votre état physique et votre traitement. Si vous avez d'autres questions, n'hésitez pas à les leur poser.

Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>); ainsi que le site Web du fabricant www.sanofi.ca, ou téléphonant : 1 800 265-7927.

Ce dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 6 novembre 2017