

RENSEIGNEMENTS POSOLOGIQUES

NAVANE* (thiothixène) CAPSULES

5 mg

Antipsychotique

ERFA
Canada 2012 Inc.

8250 Décarie Blvd, suite 110
Montréal, QC
Canada, H4P 2P5

DATE DE PREPARATION: 02-Aout-2005

DATE DE RÉVISION: 19-Dec-2012

NUMÉRO DE CONTRÔLE: 160699

PHARMACOLOGIE

NAVANE (thiothixène) est un antipsychotique de la classe des thioxanthènes. Sur les plans chimique et pharmacologique, il montre certaines similitudes avec les phénothiazines pipéraziniques, et certaines différences avec les phénothiazines aliphatiques. Le mode d'action de NAVANE n'a pas encore été clairement établi.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le thiothixène est un antipsychotique utile au traitement de la schizophrénie et d'autres troubles de nature psychotique.

Comme c'est le cas pour d'autres antipsychotiques, certains patients ayant montré une résistance à des agents administrés auparavant ont réagi favorablement à NAVANE. NAVANE peut également se révéler utile chez les schizophrènes apathiques et repliés sur eux-mêmes.

Dans les cas où la maîtrise plus rapide d'un comportement aigu est souhaitable, la forme intramusculaire de NAVANE peut être indiquée.

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

CONTRE-INDICATIONS

Comme on ne dispose pas de données d'innocuité et d'efficacité suffisantes à cet effet, il n'est pas recommandé d'administrer NAVANE (thiothixène) à des enfants de moins de 12 ans.

NAVANE est contre-indiqué chez les personnes en état de collapsus cardiovasculaire ou dans un état comateux, ainsi que chez les personnes présentant une dépression du système nerveux central – peu importe la cause – ou une dyscrasie sanguine.

NAVANE est contre-indiqué chez les personnes montrant une hypersensibilité au médicament. On ne sait pas s'il existe un phénomène de sensibilité croisée entre les thioxanthènes et les dérivés phénothiaziniques, mais c'est une possibilité qu'il faut garder à l'esprit.

MISES EN GARDE

Comme c'est le cas pour de nombreux agents agissant sur le système nerveux central (SNC), NAVANE (thiothixène) peut altérer les capacités mentales et physiques nécessaires à l'accomplissement de tâches potentiellement dangereuses telles que conduire une automobile ou faire fonctionner des machines, tout particulièrement au cours des premiers jours de traitement. Il faut par conséquent en informer les patients.

Comme on le fait normalement avec les médicaments agissant sur le SNC, on doit prévenir les patients traités par NAVANE des effets additifs possibles (dont l'hypotension) lorsque celui-ci est pris avec un dépresseur du SNC, y compris l'alcool. Un accroissement de l'effet des

dépresseurs du SNC (sédatifs, tranquillisants, analgésiques narcotiques, antihistaminiques, anesthésiques et alcool), de l'atropine et des insecticides organophosphorés ainsi qu'un renversement de l'effet de l'épinéphrine ont été observés chez des patients qui avaient reçu des agents apparentés.

Syndrome malin des neuroleptiques: Le syndrome malin des neuroleptiques, qui désigne un groupe de symptômes potentiellement mortel, a été observé chez des patients traités par des antipsychotiques, dont NAVANE. Les manifestations cliniques de ce syndrome sont l'hyperpyrexie, la rigidité musculaire, l'altération de l'état mental et l'instabilité du système nerveux autonome (irrégularité du pouls ou de la tension artérielle, tachycardie, diaphorèse et dysrythmie cardiaque).

Pour traiter le syndrome malin des neuroleptiques, on doit: 1) interrompre immédiatement le traitement antipsychotique et l'administration de tout autre agent médicamenteux non essentiel; 2) traiter les symptômes de façon intensive et surveiller étroitement le patient; 3) prendre en charge les troubles médicaux graves concomitants pour lesquels il existe un traitement spécifique. Il n'existe aucun consensus général quant au traitement pharmacologique du syndrome malin des neuroleptiques non compliqué.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on envisage d'administrer un antipsychotique de nouveau à un patient ayant souffert du syndrome malin des neuroleptiques. Le patient doit alors être étroitement surveillé, l'expérience clinique ayant révélé un risque de récurrence.

Dyskinésie tardive: La dyskinésie tardive, un syndrome qui se manifeste par des mouvements involontaires et anormaux potentiellement irréversibles, peut survenir chez les patients qui prennent NAVANE ou un autre neuroleptique (antipsychotique). Ce syndrome semble plus fréquent chez les personnes âgées, en particulier chez les femmes, mais les données de prévalence ne permettent pas d'en prévoir le risque pour un patient entreprenant un traitement par un neuroleptique. On ignore si les neuroleptiques diffèrent entre eux quant au risque de dyskinésie tardive qui leur est associé.

On croit que le risque de souffrir de dyskinésie tardive de même que le risque que ce syndrome s'installe de façon irréversible s'accroissent tous deux avec la prolongation du traitement et l'augmentation de la dose cumulative totale de neuroleptique administrée. Une dyskinésie peut toutefois apparaître, bien que beaucoup moins fréquemment, après une période de traitement relativement brève durant laquelle de faibles doses auront été administrées.

Il n'existe pas de traitement connu de la dyskinésie tardive établie; l'arrêt du traitement antipsychotique peut toutefois amener une rémission, partielle ou complète, du syndrome. Il faut également savoir que le traitement par le neuroleptique peut en lui-même neutraliser (partiellement ou entièrement) les signes et symptômes de la dyskinésie. Les effets d'un tel blocage sur l'évolution à long terme du syndrome sont encore inconnus.

Grossesse : On ne sait pas si NAVANE peut être employé sans danger durant la grossesse. Par conséquent, il ne doit pas être administré à une femme susceptible de procréer à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits prévus ne surpassent les risques pour le fœtus.

PRÉCAUTIONS

Il faut user d'une extrême prudence chez les patients présentant des antécédents de troubles convulsifs et chez les personnes alcooliques en sevrage, car NAVANE (thiothixène), comme certains autres antipsychotiques, peut précipiter la survenue de convulsions, en abaissant le seuil convulsif. Également, bien que NAVANE potentialise l'effet des barbituriques, la posologie du traitement anticonvulsivant ne doit pas être réduite lorsqu'on administre NAVANE en concomitance.

On a observé des modifications du tracé de l'ÉCG chez des patients qui avaient pris du thiothixène; il faut donc évaluer l'accroissement du risque pour chaque patient et agir avec toute la prudence nécessaire (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Bien qu'il ait présenté des propriétés anticholinergiques plutôt faibles, NAVANE doit être utilisé avec précaution chez les personnes accusant un glaucome avéré ou qu'on soupçonne de souffrir de glaucome, ainsi que chez les personnes susceptibles d'être exposées à des chaleurs extrêmes, ou encore qui prennent de l'atropine ou un médicament apparenté.

Les patients traités par NAVANE doivent éviter de s'exposer inutilement au soleil. Des réactions de photosensibilité ont en effet été signalées chez des personnes qui prenaient ce médicament.

De rares cas de priapisme ont été signalés avec l'utilisation d'antipsychotiques, comme NAVANE. Cet effet indésirable, comme avec d'autres antipsychotiques, ne semblait pas être lié à la dose et ne corrélait pas avec la durée du traitement.

Hyperglycémie : des cas d'acidose diabétique se sont déclarés chez des patients n'ayant aucun antécédent signalé d'hyperglycémie. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance initiale et périodique de leur glycémie et de leur poids corporel.

L'hyperprolactinémie de longue date, lorsqu'elle est accompagnée d'hypogonadisme, pourrait entraîner une déperdition de la densité minérale osseuse à la fois chez les femmes et les hommes.

Des cas de neutropénie, de granulocytopénie et d'agranulocytose ont été rapportés pendant l'utilisation d'antipsychotiques. Par conséquent, il est recommandé que les patients subissent un hémogramme avant la mise en route du traitement par NAVANE et par la suite périodiquement, tout au long du traitement.

Les neuroleptiques, y compris NAVANE, peuvent provoquer un accroissement du taux de prolactine chez l'humain, accroissement qui se maintient avec l'administration à long terme du médicament. Bien que des cas de galactorrhée, d'aménorrhée, de gynécomastie et d'impuissance aient été signalés, dans la plupart des cas on ne connaît pas la portée clinique d'un taux sérique élevé de prolactine.

On doit être à l'affût d'une possible rétinopathie pigmentaire chez les patients traités par NAVANE; également, quelques cas de pigmentation lenticulaire fine ont été observés chez des patients traités par NAVANE pendant une période prolongée. Des cas de dyscrasie sanguine

(agranulocytose, pancytopenie, purpura thrombocytopénique) et d'atteinte hépatique (ictère, stase biliaire) ont en outre été signalés avec l'administration d'agents apparentés.

Il faut user de prudence et ajuster soigneusement les posologies lorsque NAVANE est administré en concomitance avec un autre dépresseur du SNC.

On a observé que les inducteurs des enzymes hépatiques microsomiques, par exemple la carbamazépine, accroissaient de façon notable la clairance du thiothixène. On doit donc surveiller l'apparition de signes évocateurs d'une baisse de l'efficacité de NAVANE chez les patients recevant ce type d'agents.

On doit également surveiller étroitement les signes d'une hypotension excessive chez les patients traités par un hypotenseur à qui on décide d'administrer également du thiothixène, puisqu'il existe une possibilité de synergie additive entre ces agents.

L'effet antiémétique du thiothixène observé lors des études menées sur les animaux est également possible chez l'homme; par conséquent, NAVANE pourrait masquer les signes d'un surdosage par des agents toxiques, ou encore il pourrait nuire, par exemple, au diagnostic d'affections telles qu'une occlusion intestinale ou une tumeur cérébrale.

Afin de réduire la possibilité de réaction indésirable provoquée par une accumulation de thiothixène, il faut procéder à une évaluation périodique des patients traités à long terme – surtout ceux qui reçoivent des doses élevées – pour déterminer si on peut réduire la posologie d'entretien ou encore mettre fin au traitement. Il faut également effectuer périodiquement un hémogramme et des analyses de la fonction hépatique. On doit en outre être conscient de la possibilité de symptômes soudains et marqués intéressant le SNC ou la vasomotricité.

Effets non tératogènes : les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (y compris NAVANE) pendant le troisième trimestre de la grossesse courent des risques de présenter des effets extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage après la naissance. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire et de troubles de l'alimentation ont été signalés chez ces nouveau-nés. La gravité de ces complications variait. Dans certains cas, les symptômes étaient spontanément résolutifs, alors que dans d'autres, les nouveau-nés ont nécessité des soins intensifs et une hospitalisation prolongée.

NAVANE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que les avantages attendus pour la mère ne l'emportent largement sur les risques éventuels pour le fœtus.

EFFETS INDÉSIRABLES

Puisque NAVANE (thiothixène) montre des propriétés pharmacologiques similaires à celles des phénothiazines, tous les effets indésirables connus de cette classe de médicaments doivent être gardés à l'esprit lorsqu'on prescrit du thiothixène.

Comportement: Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants: somnolence, impatience et agitation passagères en début de traitement, et insomnie. (La fréquence de sédation

semble similaire à celle associée aux phénothiazines pipéraziniques, mais moins élevée que celle associée à certaines phénothiazines aliphatiques.)

La faiblesse et la fatigue, l'excitation, la dépression et les céphalées sont d'autres réactions indésirables qui ont été signalées à une moins grande fréquence.

L'hyperactivité, tant psychique que motrice, peut être un effet pharmacologique souhaitable, sauf chez le patient déjà agité et excité. L'activation de symptômes psychotiques est possible, mais on peut habituellement y remédier en réduisant la posologie ou en interrompant temporairement l'administration du médicament. Un état confusionnel dû à une toxicité médicamenteuse a en outre été signalé dans de rares cas.

Symptômes neurologiques : Les symptômes extrapyramidaux observés – notamment l'acathisie, le syndrome parkinsonien et les réactions dystoniques – sont semblables de par leur fréquence et leur nature aux effets relevés avec les phénothiazines pipéraziniques, mais le thiothixène risque davantage de provoquer une acathisie. On peut habituellement maîtriser ces effets en réduisant la posologie du thiothixène, en administrant un antiparkinsonien ou en ayant recours à ces deux options à la fois, tout dépendant du type et de la gravité des symptômes. Des crises d'épilepsie partielles ont également été signalées (voir PRÉCAUTIONS). Les dérivés phénothiaziniques ont en outre été associés à des cas d'oedème cérébral et d'anomalies du liquide céphalorachidien.

On a relevé des cas d'hyperréflexie chez des enfants nés de mère qui avait reçu un médicament de structure apparentée à celle du thiothixène.

Dyskinésie tardive : Étant donné l'importance d'une détection rapide de la dyskinésie tardive, les patients traités par NAVANE doivent faire l'objet d'une surveillance continue à cet égard. On a constaté que des mouvements vermiculaires fins de la langue pouvaient constituer l'un des premiers signes du syndrome. Si on observe de tels mouvements ou d'autres signes du syndrome, il faut envisager l'arrêt du traitement par le neuroleptique (voir MISES EN GARDE).

Syndrome malin des neuroleptiques : Voir MISES EN GARDE.

Système nerveux autonome : Le traitement par NAVANE a été associé à des cas peu fréquents de sécheresse de la bouche, de vision trouble, de congestion nasale, de constipation, d'accroissement de la sudation, d'accroissement de la salivation et d'impuissance. Les phénothiazines ont quant à elles été associées aux effets suivants: myosis, mydriase et iléus paralytique.

Appareil cardiovasculaire : Tachycardie, hypotension, sensation ébrieuse et syncope. Dans les cas où on observe une hypotension, il ne faut pas administrer d'épinéphrine pour faire augmenter la tension artérielle, car paradoxalement, la tension pourrait chuter de plus belle. Des modifications non spécifiques de l'ECG ont en outre été notées chez certains patients traités par le thiothixène. De telles modifications sont habituellement réversibles et disparaissent en général avec la poursuite du traitement. On ignore leur portée clinique. Par ailleurs, des cas d'arythmie cardiaque – entre autres de bloc auriculoventriculaire, de tachycardie paroxystique et de fibrillation ventriculaire – ont été observés avec certaines phénothiazines.

À noter : On a observé quelques cas de mort subite chez des patients qui avaient pris certains dérivés phénothiaziniques. Dans certains cas, la mort s'était en apparence produite par arrêt cardiaque ou par asphyxie découlant d'une absence de réflexe tussigène. Dans d'autres cas, on n'a pas pu déterminer ce qui avait provoqué la mort et on n'a pas pu établir que celle-ci était due au dérivé phénothiazinique.

Système endocrinien : On a observé un petit pourcentage de cas d'hyperprolactinémie, de lactation, d'irrégularités menstruelles, d'augmentation modérée du volume mammaire et d'aménorrhée chez des femmes traitées par le thiothixène. La persistance de ces effets peut nécessiter une réduction de posologie ou encore une interruption du traitement. Les phénothiazines ont quant à elles été associées aux effets suivants: résultats faussement positifs aux tests de grossesse, gynécomastie, hypoglycémie, hyperglycémie et glycosurie.

Réactions allergiques : Des cas d'éruptions cutanées, de prurit, d'urticaire et, rarement, de choc anaphylactique ont été signalés chez des patients traités par le thiothixène. Ces derniers doivent éviter de s'exposer inutilement au soleil. Également, on a observé avec certaines phénothiazines – mais pas avec NAVANE – des cas de dermatite exfoliative et de dermatite de contact (chez le personnel infirmier).

Sang : Comme c'est le cas avec certains autres antipsychotiques, une leucopénie et une leucocytose, habituellement passagères, peuvent survenir à l'occasion chez les personnes traitées par le thiothixène. D'autres antipsychotiques ont également été associés aux effets suivants: agranulocytose, éosinophilie, anémie hémolytique, thrombocytopénie et pancytopénie.

Foie : Des élévations, habituellement passagères, des taux de transaminases sériques et de phosphatases alcalines ont été observées à une faible fréquence chez des patients traités par NAVANE. On ne relève aucun cas d'ictère confirmé cliniquement qui ait été attribué au thiothixène.

Système optique : Des cas de pigmentation lenticulaire fine ont été notés après un traitement prolongé par NAVANE.

Autres : Hyperpyrexie, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, accroissement de l'appétit et du poids, faiblesse ou fatigue, polydipsie et oedème périphérique ont été notés. Également, des données indiquent qu'il existe un lien entre le traitement par une phénothiazine et l'apparition d'un syndrome apparenté au lupus érythémateux disséminé; ce phénomène n'a toutefois pas été observé avec le thiothixène.

Les patients doivent être prévenus du risque de constipation grave pendant le traitement par NEULEPTIL, et ceux-ci doivent informer leur médecin s'ils sont constipés ou si la constipation s'aggrave, car ils pourraient avoir besoin de laxatifs.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes : Ils incluent les secousses musculaires, la somnolence et les étourdissements. Un surdosage important peut en outre se traduire par les symptômes suivants: dépression du SNC, rigidité, faiblesse, torticolis, tremblements, ptialisme, dysphagie, hypotension, troubles de la démarche et coma.

Traitement :Essentiellement, traitement symptomatique et soins généraux. Un lavage d'estomac sans délai peut se révéler utile. Il faut garder les patients sous observation étroite et maintenir la perméabilité des voies respiratoires, car l'atteinte du système extrapyramidal peut entraîner une dysphagie et des troubles respiratoires dans les cas de surdosage grave. Si une hypotension survient, les mesures habituelles à prendre en cas de choc circulatoire doivent être appliquées (administration d'un vasoconstricteur ou de liquides par voie intraveineuse).

Dans les cas où un vasoconstricteur se révèle nécessaire, le lévartéréinol et la phényléphrine sont les agents les plus appropriés. Les autres hypertenseurs, y compris l'épinéphrine, ne sont pas recommandés, puisque les dérivés phénothiaziniques peuvent contrer l'activité hypertensive habituelle de ces agents et entraîner une chute additionnelle de la tension artérielle.

Dans les cas de dépression du SNC, la caféine et le benzoate de sodium sont des stimulants recommandés. On doit éviter d'administrer de la picrotoxine ou du pentylènetétrazol. Les symptômes extrapyramidaux peuvent être traités à l'aide d'un antiparkinsonien.

On ne dispose d'aucune donnée sur le recours à la dialyse péritonéale ou à l'hémodialyse en contexte de surdosage au thiothixène, mais on sait que ces mesures sont de peu d'utilité dans les cas d'intoxication par une phénothiazine.

POSOLOGIE

Comme on ne dispose pas de données d'innocuité et d'efficacité suffisantes à cet effet, il n'est pas recommandé d'administrer NAVANE (thiothixène) à des enfants de moins de 12 ans (voir CONTRE-INDICATIONS).

Administration orale : La dose optimale habituelle de NAVANE est de 15 à 30 mg/jour. Dans la plupart des cas, on doit instaurer le traitement à une dose de 5 à 10 mg/jour. On doit par la suite accroître la dose de façon graduelle jusqu'à ce qu'on atteigne la dose d'efficacité optimale, en se fondant sur la réponse du patient au traitement. Dans certains cas, la dose quotidienne à administrer atteindra 60 mg; l'administration d'une dose plus élevée n'amènera que rarement des bienfaits supplémentaires. Les patients qui prennent le médicament à la dose thérapeutique courante peuvent prendre leur dose quotidienne en une seule fois. Les doses quotidiennes plus élevées peuvent être divisées en deux ou trois prises égales. Dès qu'on le peut, on doit réduire la dose au plus bas niveau possible.

Administration intramusculaire : Pour la maîtrise d'une symptomatologie aiguë ou chez les patients incapables de prendre le médicament oralement, la dose habituelle est de 4 mg de solution intramusculaire NAVANE administrée deux ou quatre fois par jour. Chez la plupart des patients, la dose efficace est de 16 à 20 mg par jour mais les doses efficaces ont varié de 6 à 30 mg par jour. La posologie peut être ajustée à la hausse ou à la baisse selon la réponse. NAVANE

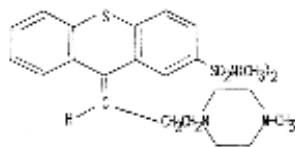
devrait être administré en injection intramusculaire profonde, préférablement dans le quadrant supérieur externe de la fesse (c.-à-d. le muscle du grand fessier) ou dans la partie mi-latérale de la cuisse, préférablement à des intervalles de quatre heures. On ne doit utiliser la région du deltoïde que si elle est bien développée, notamment chez certains adultes et enfants plus âgés, et faire preuve de prudence afin d'éviter un traumatisme au nerf radial. Les injections intramusculaires ne devraient pas être faites dans le premier et deuxième tiers du bras. Comme dans le cas de toutes les injections intramusculaires, l'aspiration est nécessaire afin d'éviter l'injection par inadvertance dans un vaisseau sanguin. Dès que la maîtrise des symptômes sévères est satisfaisante, le traitement devrait se poursuivre avec une des formes orales de NAVANE.

PRÉSENTATION

NAVANE est disponible en capsules de 5 mg (orange et blanche), flacons de 100.

CHIMIE ET PHARMACOLOGIE

NAVANE (thiothixène) est un antipsychotique. Plus spécifiquement, il s'agit de l'isomère cis du N,N-diméthyle-9-[3-(4-méthyle-1-pipérazinyle)-propylidène]thioxanthène-2-sulfonamide.



Les études psychopharmacologiques chez les animaux révèlent que le thiothixène exerce plusieurs effets généralement considérés comme caractéristiques des antipsychotiques. Il bloque le comportement d'évitement conditionné chez les rats et les singes, divers actions stimulantes centrales des amphétamines chez les souris et les rats, et le vomissement induit 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'échappement, cependant, demeure virtuellement inaltéré, même à 32 mg/kg. De même, le thiothixène bloque la stimulation motrice, la mortalité et la stéréotypie caractéristique produite par l'amphétamine. La thermorégulation est virtuellement inchangée.

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

Le thiothixène n'entraîne qu'un léger effet hypotenseur chez les chiens non anesthésiés, même après l'administration orale de 10 mg/kg. Chez les chiens anesthésiés, même après des doses de

4 mg/kg administrées par voie intraveineuse, le thiothixène n'exerce qu'un léger effet hypotenseur. À cette même dose, le thiothixène réduit les effets hypertenseurs de l'épinéphrine, la norépinéphrine et l'histamine, sans affecter la réponse de l'acétylcholine ou de l'angiotensine.

Le thiothixène est essentiellement inefficace comme anticonvulsant, analgésique ou diurétique. Ses effets spasmolytiques sur les muscles lisses par rapport aux contractions déclenchées par l'acétylcholine, la sérotonine et particulièrement l'histamine sont relativement faible. Les potentiels évoqués corticaux des chats au thiothixène étaient similaires à leur réponse à d'autres antipsychotiques.

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

Absorption et distribution : les études sur les déjections et la bile d'animaux indiquent que le thiothixène est rapidement métabolisé en une grande variété de composés. Très peu de médicament inchangé est récupéré. Il faut par conséquent noter que, peu après l'absorption, les composés mesurés sont principalement les métabolites du thiothixène plutôt que le médicament parent. Comme d'autres antipsychotiques tricycliques, le thiothixène semble être bien absorbé oralement. En conséquence, bien qu'on observe un certain nombre de métabolites, très peu de drogue inchangée est décelée dans les fèces après l'administration orale, et 65 pour cent de la radioactivité administrée oralement est recouvrée dans la bile d'un rat porteur d'une fistule biliaire. Le foie joue donc un rôle dominant dans l'élimination du médicament.

Les concentrations initiales élevées en médicament dans l'estomac de rats après l'administration orale de thiothixène rappellent les résultats obtenus avec la chlorpromazine chez les souris. Les concentrations élevées en médicament dans les poumons signalées pour la chlorpromazine, la thioridazine, la perphénazine et la prochlorpérazine, n'ont cependant pas été décelées avec le thiothixène. Les tissus cérébraux contenaient par ailleurs relativement peu de S^{35} thiothixène. De faibles concentrations en médicament dans le cerveau ont également été notées avec le trifluopérazine, la chlorpromazine et la thioridazine. Le thiothixène et ses métabolites sont rapidement éliminés de tous les tissus, à l'exception du foie. De faibles concentrations médicamenteuses sériques de pointe sont atteintes peu après l'administration de thiothixène et déclinent rapidement, mais des quantités détectables demeurent présentes cinq jours après l'administration. L'absorption, la distribution et le métabolisme du thiothixène administré par voie orale ou parentérale ne sont pas significativement différentes.

TOXICOLOGIE

De vastes études toxicologiques sur les animaux avec NAVANE (thiothixène) ont été complétées. Les DL_{50} (mg/kg) étaient : Orale, souris, mâle 820, femelle 2090; rats, mâle 1300, femelle 1980; chiens 500; IP, souris 530, rats 900. Les DL_{50} (mg/kg) de NAVANE concentré oral étaient: Orale, souris, mâle 203. Le décès n'a pas pu être produit chez des rats mâles à des volumes liquides maximums tolérés de 20 ml/kg (l'équivalent de 100 mg/kg de base de thiothixène). La DL_{50} de solution intramusculaire de NAVANE par voie intraveineuse chez les souris et des rats mâles était de 25.4 et d'environ 28 mg/kg respectivement. L'anémie transitoire et (ou) la leucopénie est survenue chez les chiens à des doses de 12.5 mg/kg et plus, mais n'a pas

été observée chez les rats et les singes. Des doses quotidiennes de 12.5 mg/kg ou plus pendant une période prolongée chez le chien ont causé l'élévation de la phosphatase alcaline et des changements microscopiques du foie. Des changements microscopiques similaires dans le foie ont également été observés chez les rats après un dosage prolongé de 50 mg/kg. On n'a noté aucun effet sur les essais de fonction hépatique et aucun changement microscopique dans le foie des singes. Tous ces effets sont survenus à des dosages 25 à 100 fois plus élevés que la dose clinique optimale habituelle. Aucune toxicité oculaire n'a été notée chez l'un ou l'autre des animaux d'étude avec NAVANE, même après l'administration du médicament à des doses atteignant 100 mg/kg/jour pendant des périodes allant jusqu'à 18 mois. On a observé une lactation chez le rat (chez les sujets mâles et 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 mg/kg/jour pendant 12 jours ont présenté une irritation veineuse et locale sévère, rendant d'autres injections impossibles. Sur le plan histopathologique, on a observé des foyers de nécrose hépatocellulaire aiguë chez les deux chiens, et la suppression de la spermatogénèse a été observée chez le mâle. Dans une autre étude, une dose de 15 mg/kg/jour i.v. n'a pu être administrée que pendant six jours en raison de l'apparition d'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 moindre, des changements similaires quoi que moins sévères.

Un groupe de contrôle de l'excipient a présenté une irritation locale minimale. Dans deux études additionnelles chez les chiens, des doses intraveineuses de 0.5-5 mg/kg/jour pendant 15 jours ont également produit une certaine irritation locale, y compris la formation de thrombus. Des tremblements, une diminution de l'activité et de la respiration, le tournis, les morsures, l'ataxie et la prostration ont été observés après l'injection de 5 mg/kg dans l'une des études. Ces effets étaient cependant réversibles et ont complètement disparu en 30 minutes.

Chez les rats, l'injection intramusculaire de solution parentérale de thiothixène, à des doses de 50, 25 ou 5 mg/kg/jour pendant cinq jours, se révèle irritante, et produit une nécrose musculaire et une enflure locale. Les injections intramusculaires pendant plus de cinq jours n'ont pas été possibles en raison d'une irritation très amplifiée à cause des volumes importants impliqués.

Dans les études de reproduction chez les animaux avec NAVANE, on a noté une certaine augmentation du taux de conception, de la taille de la portée, et du taux de résorption chez les rats et les lapins, un effet couramment rapporté avec d'autres agents psychothérapeutiques. Après l'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 après la gestation, aucun effet tératogène n'a été observé.

BIBLIOGRAPHIE

1. McEvoy GK, Miller JL, Snow EK, et al. AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., p.2334-2336, (2002).
2. Ereshefsky L, Saklad,SR, Watanabe MD, et al. Thiothixene Pharmacokinetic Interactions: A study of Hepatic Enzyme Inducers, Clearance Inhibitors, and Demographic Variables. *J Clin Psychopharm*, 11(5):296-301, (1991)
3. Lazarus, A. *Syndrome Malin* During Treatment with Thiothixene and ECT. Neuroleptic Malignant Syndrome or Malignant Hyperthermia. *Annals of Clinical Psychiatry*. 3: 287-290. (1991).
4. Hollister L, Lombrozo L, Huang CC. Plasma concentrations of Thiothixene and Clinical response in Treatment-resistant schizophrenics. *Int Clin Psychopharm*. 2: 77-82 (1987)
5. Huang, CC, Gerhardstein RP, Kim DY, Hollister L. Treatment-resistant Schizophrenia: Controlled study of Moderate-and High-dose Thiothixene. *Int Clin Psychopharm*. 2: 69-75. (1987)
6. Yesavage JA, Tanke ED, Sheikh JI. Tardive Dyskinesia and Steady-state Serum levels of Thiothixene. *Arch Gen Psychiatry*. 44:913-915. (1987).
7. Goldberg SC, Schulz C, Schulz PM, Resnick RJ, Hamer RM, Friedel RO. Borderline and Schizotypal Personality disorders treated with low dose thiothixene vs Placebo. *Arch Gen Psychiatry*. 43:680-686. (1986)
8. Kim DY, Hollister LE. Drug-Refractory Chronic Schizophrenics: Doses and Plasma Concentrations of Thiothixene. *J Clin Psychopharm*. 4(1):32-35, (1984)
9. Ban, TA. *Psychopharmacology of Thiothixene* (raven Press, New York), p.39-45, (1978)

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Navane Thiothixène

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie qui a été publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Navane et il s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent document n'est toutefois qu'un résumé et il ne contient pas tous les renseignements sur Navane. Pour toute question concernant ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

NAVANE est utilisé pour traiter la schizophrénie et d'autres troubles de nature psychotique.

Effets de ce médicament :

Navane est un antipsychotique qui agit sur des éléments chimiques du cerveau qui permettent la communication entre les neurones (neurotransmetteurs). Ces éléments chimiques sont la dopamine et la sérotonine. On ne sait pas exactement comment agit Navane. Il semble cependant rétablir l'équilibre entre la dopamine et la sérotonine.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas Navane si :

- vous êtes allergique au thiothixène, à l'un de ses ingrédients ou aux phénothiazines
- vous souffrez d'une affection médicale appelée phéochromocytome (une tumeur de la glande surrénale)
- si vous avez un grave trouble cardiaque ou vasculaire
- vous avez des troubles rénaux graves
- vous avez subi des dommages au cerveau
- vous avez une maladie du foie
- vous avez un trouble des cellules sanguines tel que de l'anémie, un faible taux de leucocytes ou de plaquettes
- vous avez de la somnolence, une respiration lente, un pouls faible
- vous avez moins de vivacité à cause de la prise de certains médicaments ou de consommation d'alcool
- vous devez subir une anesthésie de la colonne ou d'une autre région (telle qu'un bras, une jambe, ou au bas du corps)
- vous avez moins de 12 ans

Ingrédient médicamenteux :

Thiothixène

Ingrédients non médicinaux :

Amidon de maïs, gélatine (bovine), lactose, stéarate de magnésium, dioxyde de silicone, laurylsulfate de sodium, bioxyde de titane, AD&C jaune n° 6 et du AD&C rouge n° 3.

Formes posologiques : Capsules de 5 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Des études sur divers médicaments du groupe auquel appartient NAVANE, lorsqu'ils sont utilisés chez des patients âgés atteints de démence, ont démontré une incidence accrue de décès. NAVANE n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence.

Consultez votre médecin ou pharmacien AVANT d'utiliser Navane si :

- vous avez une maladie cardiaque, un glaucome ou une hypertrophie de la prostate
- vous avez une dépendance à l'alcool. Ne prenez pas Navane si vous avez consommé de l'alcool.
- vous êtes enceinte. Navane ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que votre médecin ne juge que les effets ne l'emportent largement sur les risques possibles pour le fœtus
- vous prenez des barbituriques, analgésiques, narcotiques ou antihistaminiques, ou autres médicaments causant de la somnolence.
- vous êtes allergique à ce médicament ou à ses ingrédients
- vous vous êtes déjà évanoui ou avez eu une attaque
- vous allaitez.

Navane peut altérer les capacités mentales et (ou) physiques requises pour effectuer des tâches possiblement dangereuses telles que la conduite d'un véhicule ou l'opération de machinerie, surtout durant les premiers jours du traitement. Faites preuve de prudence dans l'exécution de tâches possiblement dangereuses.

Effets sur les nouveau-nés :

Dans certains cas, les bébés nés de mères prenant Navane durant la grossesse ont présenté des symptômes sévères nécessitant l'hospitalisation du nouveau-né. Les symptômes se résorbent parfois d'eux-mêmes. Demandez immédiatement une aide médicale d'urgence si le nouveau-né présente des difficultés respiratoires, une somnolence inhabituelle, des raideurs musculaires, une mollesse musculaire (telle une poupée de chiffon), des tremblements ou de la difficulté à s'alimenter.

Les patients prenant Navane doivent se montrer prudents face à certaines situations :

- Exposition à la chaleur extrême
- Des médicaments tels que Navane augmentent la toxicité de certains types d'insecticides (insecticides « organophosphorés ») dont les insecticides pour l'agriculture, le traitement d'animaux (contrôle des puces et des tiques) et le traitement des ravageurs dans la maison et le jardin. Faire preuve de prudence si vous devez utiliser ces produits pendant le traitement par Navane.
- Éviter l'exposition inutile au soleil.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Navane peut exacerber les effets de l'alcool. Évitez de consommer de l'alcool pendant le traitement par Navane.

Mentionnez à votre médecin ou votre pharmacien tous les autres médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de médicaments prescrits ou en vente libre, de vitamines, minéraux, produits à base d'herbes médicinales (tels que le millepertuis), et médicaments prescrits par d'autres médecins. Ne débutez pas la prise d'un autre médicament sans en parler d'abord à votre médecin.

Avant d'utiliser Navane, mentionnez à votre médecin si vous prenez régulièrement d'autres médicaments causant de la somnolence (tels que les médicaments contre le rhume ou les allergies, analgésiques, narcotiques, somnifères, relaxants musculaires, et médicaments contre les attaques, la dépression ou l'anxiété). Ne prenez pas Navane si vous éprouvez de la somnolence causée par d'autres médicaments.

Les médicaments susceptibles d'interagir avec Navane comprennent :

- anxiolytiques, antidépresseurs, relaxants musculaires, médicaments contre les attaques, antihypertenseurs, cabergoline, métrizamide, guanéthidine, guanadrel, grepafloxacine, sparfloxacine, lithium, cisapride, médicaments semblables à l'atrophine, analgésiques narcotiques (p. ex. codéine), médicaments favorisant le sommeil, antihistaminiques causant de la somnolence (p. ex., diphényhydramine), autres médicaments pouvant causer de la somnolence, et carbamazépine.

Plusieurs produits contre la toux et le rhume renferment des ingrédients susceptibles d'ajouter un effet de somnolence. Avant d'utiliser des médicaments contre la toux et le rhume, informez-vous auprès de votre pharmacien quant à l'emploi sécuritaire de ces produits. Ne débutez pas ou ne cessez pas la prise de tout médicament sans l'approbation préalable de votre médecin ou votre pharmacien.

Cette liste est incomplète et d'autres médicaments pourraient interagir avec Navane.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez ce médicament par la bouche exactement tel que prescrit. Pendant les premiers jours, votre médecin pourrait augmenter graduellement la dose pour permettre à votre corps de s'ajuster au médicament. Ne prenez pas ce médicament plus souvent que prescrit, et n'augmentez pas la posologie sans consulter votre médecin. Votre état ne s'améliorera pas plus rapidement mais le risque d'effets indésirables graves augmentera. Ne cessez pas soudainement de prendre ce médicament sans l'avis préalable de votre médecin.

Votre médecin déterminera quelle posologie vous convient le mieux.

Posologie habituelle :

Adulte, posologie initiale habituelle : 5 à 10 mg une fois par jour.

Adulte, dose optimale habituelle : 15 à 30 mg une fois par jour. Votre médecin pourrait augmenter cette posologie. Les doses atteignant jusqu'à 60 mg par jour peuvent être divisées en doses égales et prises deux ou trois fois par jour.

Surdosage :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé ou votre centre antipoison, même en l'absence de symptômes.

Les symptômes de surdosage peuvent inclure de l'agitation, et de la confusion, de la somnolence, des étourdissements, des raideurs ou des secousses musculaires, une salivation accrue, de la difficulté à avaler, de la faiblesse, une perte de l'équilibre ou de la coordination, et la perte de conscience.

Dose oubliée :

Prenez la dose oubliée dès que vous vous en rappelez. Si c'est presque le moment de prendre votre dose suivante, passez la dose manquée et prenez la suivante. Ne prenez pas deux doses à la fois pour compenser la dose oubliée.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Comme avec tout médicament, Navane peut causer certains effets indésirables, lesquels peuvent être mineurs et temporaires. Cependant, certains peuvent être sérieux et nécessiter une aide médicale.

Les effets indésirables comprennent : sudation, incontinence urinaire, étourdissements, somnolence, nervosité, agitation, dépression, crampes, attaques, bouche sèche ou bave, congestion nasale, nausées et vomissements, maux de tête, changements dans le cycle menstruel, changement de la libido, impuissance, enflure des seins et production de lait tant chez l'homme que la femme, changements de poids et vision trouble, peau plus sensible aux coups de soleils, ou difficulté à dormir.

Si l'un ou l'autre de ces effets vous affecte sévèrement, informez-en votre médecin.

Votre médecin évaluera votre poids avant le début du traitement par Navane et continuera de le vérifier tant et aussi longtemps que durera le traitement.

Votre médecin effectuera des analyses sanguines avant d'amorcer le traitement par Navane pour surveiller votre glycémie et le nombre de globules blancs combattant l'infection. Votre médecin continuera de surveiller votre sang tant et aussi longtemps que se poursuivra le traitement.

Si vous avez un taux élevé de prolactine (mesuré au moyen des analyses sanguines) et une affection appelée hypogonadisme, vous avez un risque accru de fracture osseuse due à l'ostéoporose. Cette situation survient autant chez l'homme que la femme.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consulter le médecin ou le pharmacien		Cesser la prise du médicament et appeler le médecin ou pharmacien
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Inconnu	Réaction allergique : rash, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
	Syndrome neuroleptique malin: tout groupe de symptômes pouvant inclure de la forte fièvre, sudation, raideur musculaire, tachycardie, respiration rapide et confusion, somnolence ou agitation			✓
	Symptômes extrapyramidaux : raideur musculaire, spasmes corporels, yeux tournés vers le haut, réflexes exagérés, écume aux lèvres, difficulté à se déplacer de la manière et au moment voulu.			✓
	Pouls rapide ou irrégulier		✓	
	Attaques ou convulsions			✓
	Érection du pénis prolongée (plus de 4 heures) et douloureuse			✓
	Dyskinésie tardive: mouvements ou secousses incontrôlables du corps, du visage, des yeux ou de la langue, étirement du cou et du corps		✓	
	Hypotension : sensations de vertige ou d'évanouissement, surtout en se levant d'une position couchée ou assise		✓	
	Hypertension : maux de tête, troubles de la vision, nausées et vomissements		✓	
	Diminution de la sudation		✓	
	Ictère : coloration jaune de la peau et des yeux, urine foncée		✓	

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consulter le médecin ou le pharmacien		Cesser la prise du médicament
Infection respiratoire: fièvre, symptômes grippaux, toux, respiration difficile ou rapide		✓	
Constipation nouvelle ou aggravée		✓	
Acathisie : sensation d'agitation, incapacité de demeurer immobile		✓	
Changements de la vision : vision embrouillée, glaucome ou autre trouble oculaire		✓	
Augmentation de la glycémie : miction fréquente, soif et faim	✓		

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. Si vous ressentez un effet inattendu dû à la prise de Navane, communiquez avec votre médecin ou pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conserver ce médicament à la 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 ce médicament et tout autre médicament hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance :

- En ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, au numéro sans frais : 866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site web de MedEffect^{MC} Canada à : www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : *Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de signaler ces effets à Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

PLUS D'INFORMATION

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à <http://www.ECI2012.net> ou en communiquant avec le promoteur, ERFA Canada Inc. au 1-888-922-3133.

Ce feuillet a été préparé par ERFA Canada 2012 Inc.

Date de révision interne : 15-Nov-2016

Numéro de référence interne: 160699.02 (PCR-15-051)