

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 février 2017

lévomépromazine

NOZINAN 25 mg, comprimé pelliculé sécable

B/20 (CIP : 34009 307 428 1 5)

NOZINAN 100 mg, comprimé pelliculé sécable

B/20 (CIP : 34009 307 429 8 3)

NOZINAN 40 mg/ml, solution buvable

1 flacon de 30 ml (CIP : 34009 307 431 2 6)

NOZINAN 25 mg/ml, solution injectable en ampoule (IM)

B/5 (CIP : 34009 327 257 8 6)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	N05AA02 (antipsychotiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP
Listes concernées	<u>Renouvellement de l'inscription</u> Sécurité Sociale (CSS L.162-17) <u>Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP</u> Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<u>NOZINAN 25 mg et 100 mg comprimé</u> - « Etats psychotiques aigus - Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) - En association avec un antidépresseur, traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur. Cette association ne peut se faire que pendant la période initiale du traitement, soit pendant 4 à 6 semaines. » <u>NOZINAN 40 mg/ml solution buvable</u> « Chez l'adulte : - « Etats psychotiques aigus - Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses

hallucinatoires chroniques)

- En association avec un antidépresseur, traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur. Cette association ne peut se faire que pendant la période initiale du traitement, soit pendant 4 à 6 semaines.

Chez l'enfant de plus de 3 ans :

- Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité. »

NOZINAN 25 mg/ml solution injectable IM

« Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques). »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (procédure nationale) :</p> <p>NOZINAN 25 mg, comprimé pelliculé sécable : 05/10/1956 validée le 01/10/1990</p> <p>NOZINAN 100 mg, comprimé pelliculé sécable : 02/09/1958 validée le 01/10/1990</p> <p>NOZINAN 25 mg/ml, solution injectable en ampoule (I.M.) : 05/10/1956 validée le 18/08/1988</p> <p>NOZINAN 40 mg/ml, solution buvable : 28/11/1958 validée le 27/07/1994</p> <p>Rectificatifs du 21/09/2012 et du 10/03/2014 modifiant les rubriques « 4.3 Contre-indications », « 4.5 Interactions médicamenteuses » « 4.6 Grossesse et allaitement », « 4.8 Effets indésirables » et « 4.9 Surdosage »</p> <p>Changement de dénomination de la spécialité NOZINAN 4 POUR CENT solution buvable en NOZINAN 40 mg/ml solution buvable en date du 23/11/2016</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	<p>2016</p> <p>N Système nerveux</p> <p>N05 Psycholeptiques</p> <p>N05A Antipsychotiques</p> <p>N05AA Phénothiazines avec chaîne latérale aliphatique</p> <p>N05AA02 lévomépromazine</p>

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 7 novembre 2012, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de NOZINAN comprimé et solution buvable restait :

- important dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques, et dans le traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur en association avec un antidépresseur ;
- modéré dans la prise en charge des troubles graves du comportement avec agitation et agressivité de l'enfant.

La Commission a également considéré que le SMR de NOZINAN solution injectable IM restait important dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.

Par ailleurs, depuis la dernière soumission à la Commission le RCP a été modifié.

- un changement de dénomination de la spécialité NOZINAN 4 POUR CENT solution buvable en NOZINAN 40 mg/ml solution buvable a été effectué en date du 23/11/2016 ;
- les modifications des rubriques « 4.3 Contre-indications », « 4.5 Interactions médicamenteuses » « 4.6 Grossesse et allaitement », « 4.8 Effets indésirables » et « 4.9 Surdosage » en date du 21/09/2012 et du 10/03/2014 sont présentées en annexe de cet avis.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

NOZINAN 25 mg et 100 mg comprimé

- « Etats psychotiques aigus
- Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)
- En association avec un antidépresseur, traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur. Cette association ne peut se faire que pendant la période initiale du traitement, soit pendant 4 à 6 semaines. »

NOZINAN 40 mg/ml solution buvable

« Chez l'adulte :

- « Etats psychotiques aigus
- Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)
- En association avec un antidépresseur, traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur. Cette association ne peut se faire que pendant la période initiale du traitement, soit pendant 4 à 6 semaines.

Chez l'enfant de plus de 3 ans :

- Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité. »

NOZINAN 25 mg/ml solution injectable IM

« Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques). »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR et PBRER couvrant la période 01/07/2009 au 30/06/2012).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées en date du 21/09/2012 et du 10/03/2014, à la suite des signaux identifiés dans les PSUR/PBRER, notamment pour les rubriques suivantes :

- « 4.3 Contre-indications » : ajout du citalopram et de l'escitalopram ;
- « 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » ;
- « 4.6. Grossesse et allaitement », avec en particulier l'ajout des risques pour le nouveau-né liés à l'exposition in utero aux antipsychotiques au cours du troisième trimestre de grossesse ;

- « 4.8. Effets indésirables » avec l'ajout des effets suivants :
 - o « Plus rares et non dose-dépendants » : affections hépatobiliaires dont ictère cholestatique et hépatite cholestatique, cytolytique ou mixte ;
 - o De fréquence indéterminée : syndrome de sevrage néonatal, état confusionnel, convulsions, hyponatrémie, syndrome SIADH.

Les modifications du RCP sont présentées en annexe.

► Ces données ne modifient pas les conclusions précédentes de la Commission.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2016), NOZINAN a fait l'objet de 168 160 prescriptions (dont 120 934 sous forme comprimés, à 25 mg le plus fréquemment).

NOZINAN est majoritairement prescrit dans le traitement de la schizophrénie, des troubles psychotiques et des troubles délirants et le traitement des troubles de l'humeur correspondant à près de deux tiers des prescriptions.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

4.4.1 Traitement des états psychotiques aigus et chroniques chez l'adulte (NOZINAN comprimé et solution buvable)

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence des états psychotiques aigus et chroniques, notamment de la schizophrénie^{1,2,3,4,5}.

La lévomépromazine sous forme orale reste une option thérapeutique dans la prise en charge de ces pathologies.

4.4.2 Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité chez l'enfant (NOZINAN solution buvable)

Divers troubles peuvent se manifester par des comportements agressifs et violents (le trouble des conduites, le trouble oppositionnel avec provocation, les troubles explosifs intermittents, le trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité, les troubles envahissants du développement, les troubles de l'humeur)⁶.

La prise en charge associe le plus souvent en première intention des mesures psychologiques, éducatives et sociales. Un traitement pharmacologique intervient généralement en seconde intention en cas d'inefficacité des mesures non médicamenteuses ou dans les situations d'urgence en cas de danger pour l'enfant lui-même ou son entourage. Une évaluation clinique approfondie par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant est indispensable avant l'instauration

¹ HAS. Guide APALD Schizophrénies. 2016.

² Thomas P. Traitement médicamenteux de la schizophrénie. Rev Prat 2013;63:349-53

³ National Institute for Health and Clinical Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. 2014.

⁴ Hasan A, Falkai P, Wobrock T et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. World J Biol Psychiatry 2013;14:2-44.

⁵ Barnes TR et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. Journal of Psychopharmacology. 2011;25:567-620.

⁶ Bailly D. et Mouren MC. Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. 2007.

d'un traitement médicamenteux. Le traitement pharmacologique dépend du syndrome sous-jacent et peut faire appel aux antipsychotiques, aux psychostimulants ou aux thymorégulateurs⁷. La chlorpromazine reste une option thérapeutique dans cette indication.

A ce jour, des études complémentaires sur l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques dans cette indication restent nécessaires.

4.4.3 Traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur en association avec un antidépresseur chez l'adulte (NOZINAN comprimé et solution buvable)

L'ajout d'un antipsychotique à un antidépresseur peut s'envisager dans deux cas⁸ :

- les épisodes de dépression avec caractéristiques psychotiques (mélancolie délirante...);
- les formes sévères de dépression, même en l'absence de caractéristiques psychotiques, lorsque l'anxiété est invalidante et le risque suicidaire élevé. Il est alors recommandé de prescrire des doses modérées d'antipsychotiques sédatifs.

Le traitement antipsychotique doit être interrompu dès que les symptômes dépressifs se sont suffisamment améliorés. La lévomépromazine reste une option thérapeutique dans cette indication.

4.4.4 Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (NOZINAN solution injectable IM)

La prise en charge médicamenteuse des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques repose sur les antipsychotiques par voie orale ou intramusculaire, seuls ou en association à une benzodiazépine d'action rapide⁹. Le recours à un traitement médicamenteux ne doit intervenir qu'en cas d'échec de la prise en charge relationnelle.

La lévomépromazine par voie intramusculaire reste une option thérapeutique dans cette indication.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission du 7 novembre 2012, la place de NOZINAN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁷ D'Ambrogio T. et Speranza M. Approche psychopharmacologique des troubles du comportement chez l'enfant et l'adolescent. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*. 60 (2012) 52-61

⁸ Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte – recommandations. Octobre 2006.

⁹ ANAES. Conférence de Consensus : « L'agitation en urgence (petit enfant excepté) ». *JEUR*, 2003;16:58-64.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 7 novembre 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Traitement des états psychotiques aigus et chroniques chez l'adulte

- ▀ Les psychoses sont des pathologies graves et invalidantes dont les répercussions sociales et familiales sont importantes.
- ▀ La lévomépromazine entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▀ Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques.
- ▀ La lévomépromazine sous forme orale reste une option thérapeutique dans la prise en charge de ces pathologies.

Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par NOZINAN comprimé et solution buvable reste important dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques.

5.1.2 Traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur en association avec un antidépresseur chez l'adulte

- ▀ Le niveau d'altération fonctionnelle associé à l'épisode dépressif majeur est variable, mais il existe une souffrance et/ou une répercussion sur le plan social ou professionnel, même en cas d'intensité légère. Les conséquences les plus graves d'un épisode dépressif majeur sont la tentative de suicide et le suicide.
- ▀ La lévomépromazine entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique de courte durée en association avec un antidépresseur dans la période initiale de traitement dans les formes sévères d'épisode dépressif majeur.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▀ Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques disposant de cette indication.
- ▀ La lévomépromazine sous forme orale reste une option thérapeutique dans la prise en charge de ces pathologies.

Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par NOZINAN comprimé et solution buvable reste important dans le traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur en association avec un antidépresseur.

5.1.3 Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité chez l'enfant

- ▀ Les troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité peuvent être associés à des troubles divers (déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, troubles des conduites et du trouble oppositionnel, troubles de l'humeur). Ils retentissent sur le fonctionnement global de l'enfant et ont des répercussions sociales et familiales importantes.
- ▀ La lévomépromazine entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen.
- ▀ Les antipsychotiques sont un traitement de seconde intention en cas d'inefficacité des mesures non médicamenteuses et en cas de danger pour l'enfant lui-même ou son entourage.

► Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement des troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par NOZINAN solution buvable reste modéré dans la prise en charge des troubles graves du comportement avec agitation et agressivité de l'enfant.

La Commission de la transparence a tenu compte du caractère très limité des données cliniques disponibles dans cette indication et d'une place mal définie des antipsychotiques dans la prise en charge des troubles graves du comportement avec agitation et agressivité de l'enfant.

5.1.4 Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques

► Les états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques représentent un danger pour le patient lui-même et son environnement.

► La lévomépromazine entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

► Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.

► La lévomépromazine par voie intramusculaire reste une option thérapeutique en cas d'échec de la prise en charge relationnelle.

Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par NOZINAN solution injectable IM reste important dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements :

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DES RCP DE NOZINAN

RCP rectificatif d'AMM 01/06/2011	RCP rectificatifs d'AMM du 21/09/2012 & 10/03/2014
<p>4.3 Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à la lévomépromazine ou à l'un des autres constituants. • Risque de glaucome par fermeture de l'angle. • Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétrorostatiques. • Antécédent d'agranulocytose. • En association avec <ul style="list-style-type: none"> - les dopaminergiques non antiparkinsoniens (cabergoline, quinagolide), (voir rubrique 4.5). • Comprimés : chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque). 	<p>4.3 Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à la lévomépromazine ou à l'un des autres constituants. • Risque de glaucome par fermeture de l'angle. • Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétrorostatiques. • Antécédent d'agranulocytose. • En association avec <ul style="list-style-type: none"> - les dopaminergiques <i>hors</i> Parkinson (cabergoline, quinagolide), - le citalopram et l'escitalopram (voir rubrique 4.5). • Comprimés : chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions [...] Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (voir médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis. Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques.</p> <p>Pour l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction. L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale. Toutefois, la méthadone, ainsi que certaines sous-classes, font exception à cette règle : - des antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine, pentamidine) sont seulement déconseillés avec les autres torsadogènes ; - les neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes sont également déconseillés, et non contre-indiqués, avec les autres torsadogènes.</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions [...] Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (voir médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis. Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause. Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction. L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale. Toutefois, la méthadone, ainsi que certaines sous-classes, font exception à cette règle : - des antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine, pentamidine) sont seulement déconseillés avec les autres torsadogènes ; - les neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes sont également déconseillés, et non contre-indiqués, avec les autres torsadogènes.</p>

RCP rectificatif d'AMM 01/06/2011	RCP rectificatifs d'AMM du 21/09/2012 & 10/03/2014
<p>Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dopaminergiques non antiparkinsoniens (cabergoline, quinagolide) Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. <p>Associations déconseillées (voir rubrique 4.4) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), et autres médicaments tels que bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine, vincamine IV, moxifloxacine, spiramycine IV) <p>Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointe (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, fluphénazine, propericiazine, halopéridol, pimozide, pipotiazine, pipamperone, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride) Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. 	<p>Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique Outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, des alpha-bloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques et de la lévodopa. Leur utilisation conjointe risque donc de majorer la fréquence et l'intensité de cet effet indésirable. Se reporter aux interactions propres à chaque classe, avec les niveaux de contrainte correspondants.</p> <p>Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dopaminergiques hors Parkinson (cabergoline, quinagolide,) Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. - Citalopram, Escitalopram Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe <p>Associations déconseillées (voir rubrique 4.4) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dronédarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), et autres médicaments tels que arsénieux, bépridil, cisapride, diphémanil, dolasétron IV, dompéridone, érythromycine IV, méquitazine, mizolastine, vincamine IV, lévofloxacine, moxifloxacine, prucalopride, spiramycine IV, toremifène, vandétanib Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. - Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointe (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupenthixol, fluphénazine, halopéridol, pimozide, pipamperone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol) Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

RCP rectificatif d'AMM 01/06/2011	RCP rectificatifs d'AMM du 21/09/2012 & 10/03/2014
<p>- Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (halofantrine, luméfántrine, pentamidine) Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.</p> <p>- Consommation d'alcool : Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.</p> <p>- Lévodopa : Antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.</p> <p>- Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, rasagiline, ropinirole, selegiline) chez le parkinsonien : Antagonisme réciproque du dopaminergique et des neuroleptiques. Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par agonistes dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).</p> <p>- Méthadone Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p> <p>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi : - Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol)</p>	<p>- Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (halofantrine, luméfántrine, pentamidine) Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. <i>Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements.</i> Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.</p> <p>- Alcool (boisson ou excipient) : Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.</p> <p>- Lévodopa : Antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.</p> <p>- Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, <i>pramipexole</i>, <i>rasagiline</i>, ropinirole, <i>rotigotine</i>, selegiline) : Antagonisme réciproque du dopaminergique et des neuroleptiques. Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par agonistes dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).</p> <p>- Méthadone Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p> <p>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi : - Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol)</p>

RCP rectificatif d'AMM 01/06/2011	RCP rectificatifs d'AMM du 21/09/2012 & 10/03/2014
<p>Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. De plus, effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif). Surveillance clinique et électrocardiographique.</p> <p>- Bradycardisants (notamment antiarythmiques de classe Ia, bêta-bloquants, certains antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, digitaliques, pilocarpine, anticholinestérasiques) Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.</p> <p>- Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide et amphotéricine B par voie IV) Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.</p> <p>- Comprimés, solution buvable : Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants Diminution de l'absorption digestive des neuroleptiques phénothiaziniques. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des neuroleptiques phénothiaziniques (plus de 2 heures, si possible).</p>	<p>Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.</p> <p>- Bradycardisants (notamment antiarythmiques de classe Ia, bêta-bloquants, certains antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, digitaliques, pilocarpine, anticholinestérasiques) Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.</p> <p>- Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide et amphotéricine B par voie IV) Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.</p> <p>- Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.</p> <p>- Lithium : Risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium. Surveillance clinique et biologique (lithémie) régulière, notamment en début d'association</p> <p>- Comprimés, solution buvable : Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants Diminution de l'absorption digestive des neuroleptiques phénothiaziniques. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des neuroleptiques phénothiaziniques (plus de 2 heures, si possible).</p> <p>- Hydroxyzine Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p>

RCP rectificatif d'AMM 01/06/2011	RCP rectificatifs d'AMM du 21/09/2012 & 10/03/2014
<p>Associations à prendre en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antihypertenseurs : Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. - Bêta-bloquants (sauf esmolol et sotalol) et bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif). - Dérivés nitrés et apparentés Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. <p>4.6 Grossesse et allaitement : Grossesse : Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse. L'analyse des grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif particulier de la lévomépromazine.</p> <p>Solution injectable : Les neuroleptiques injectables utilisés dans des situations d'urgence peuvent provoquer une hypotension maternelle.</p>	<p>Associations à prendre en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène : Risque accru de convulsions. - Autres médicaments atropiniques : Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche... - Autres médicaments sédatifs : Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. - Antihypertenseurs Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique: Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique. - Dapoxétine Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes. - Orlistat Risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat - Dérivés nitrés et apparentés Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. <p>4.6 Grossesse et allaitement : Grossesse : Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse. L'analyse des grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif particulier de la lévomépromazine.</p> <p>Solution injectable : Les neuroleptiques injectables utilisés dans des situations d'urgence peuvent provoquer une hypotension maternelle.</p>

RCP rectificatif d'AMM 01/06/2011	RCP rectificatifs d'AMM du 21/09/2012 & 10/03/2014
<p>Chez le nouveau-né, les phénothiazines peuvent parfois être responsables si elles sont poursuivies en fin de grossesse, en particulier à fortes doses :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de signes liés à ses propriétés atropiniques, qui sont majorés en cas d'association aux correcteurs antiparkinsoniens : tachycardie, hyperexcitabilité, distension abdominale, retard à l'émission du méconium, - de signes extrapyramidaux : hypertonie, trémulations, - de sédation. <p>En conséquence, l'utilisation de la lévomépromazine est envisageable quel que soit le terme de la grossesse. La surveillance du nouveau-né tiendra compte des effets mentionnés ci-dessus</p> <p>Solution buvable : ce médicament contenant de l'alcool est déconseillé chez les femmes enceintes. Il est recommandé d'utiliser une autre forme pharmaceutique ne contenant pas d'alcool.</p> <p>Allaitement En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.</p> <p>4.8 Effets indésirables :</p> <p>Dès les faibles doses :</p> <p><u>Troubles neurovégétatifs :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypotension orthostatique. - Effets anticholinergiques à type de sécheresse de la bouche, constipation, voire iléus paralytique (voir rubrique 4.4), troubles de l'accommodation, risque de rétention urinaire. <p>[...]</p>	<p><i>Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques, (dont NOZINAN) pendant le 3ème trimestre de la grossesse, présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après la naissance. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation.</i></p> <p>En conséquence, l'utilisation de la lévomépromazine est possible quel que soit le terme de la grossesse et <i>les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.</i></p> <p>Solution buvable : Ce médicament contenant de l'alcool il est déconseillé chez les femmes enceintes. Il est recommandé d'utiliser une autre forme pharmaceutique ne contenant pas d'alcool.</p> <p>Allaitement : En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.</p> <p>4.8 Effets indésirables :</p> <p>Dès les faibles doses :</p> <p><u>Troubles neurovégétatifs :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension orthostatique. • Effets anticholinergiques à type de sécheresse de la bouche, constipation, voire iléus paralytique (voir rubrique 4.4), troubles de l'accommodation, risque de rétention urinaire (voir rubrique 4.4),. <p>[...]</p> <p><u>Affections hépatobiliaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation des transaminases, ictère cholestatique hépatite de type cholestatique, cytolytique et mixte

RCP rectificatif d'AMM 01/06/2011	RCP rectificatifs d'AMM du 21/09/2012 & 10/03/2014
<p><u>Autres troubles observés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Positivité des anticorps antinucléaires sans lupus érythémateux clinique. - Syndrome malin des neuroleptiques (voir rubrique 4.4). - Possibilité d'ictère cholestatique. - Très rares cas de priapisme. <p>Par ailleurs, des cas isolés de mort subite d'origine cardiaque ainsi que des cas de mort subite inexplicée ont été rapportés chez des patients traités par les neuroleptiques antipsychotiques à structure phénothiazinique, butyrophénone ou benzamide (voir rubrique 4.4).</p> <p>Des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolie pulmonaire, ainsi que de thromboses veineuses profondes ont été rapportés avec les antipsychotiques – fréquence inconnue (voir rubrique 4.4).</p> <p>4.9 Surdosage</p> <p>Syndrome parkinsonien gravissime, coma.</p>	<p><u>Autres troubles observés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Positivité des anticorps antinucléaires sans lupus érythémateux clinique. - Syndrome malin des neuroleptiques (voir rubrique 4.4). - Très rares cas de priapisme. <p>Par ailleurs, des cas isolés de mort subite d'origine cardiaque ainsi que des cas de mort subite inexplicée ont été rapportés chez des patients traités par les neuroleptiques antipsychotiques à structure phénothiazinique, butyrophénone ou benzamide (voir rubrique 4.4).</p> <p>Des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolie pulmonaire, ainsi que de thromboses veineuses profondes ont été rapportés avec les antipsychotiques – fréquence inconnue (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Grossesse, puerpérium et conditions périnatales</u> : syndrome de sevrage néonatal (voir rubrique 4.6) – fréquence indéterminée.</p> <p><u>Affections du système nerveux</u> : Etats confusionnels, Convulsions – fréquence indéterminée.</p> <p><u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u> Hyponatrémie, syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH) - fréquence indéterminée</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des centres régionaux de pharmacovigilance www.ansm.sante.fr</p> <p>4.9 Surdosage</p> <p><u>Convulsions</u>, syndrome parkinsonien gravissime, coma.</p>

RCP rectificatif d'AMM 01/06/2011	RCP rectificatifs d'AMM du 21/09/2012 & 10/03/2014
Traitement symptomatique, surveillance respiratoire et cardiaque continue (risque d'allongement de l'intervalle QT), qui sera poursuivie jusqu'à rétablissement du patient (cf. Mises en garde et précautions particulières d'emploi).	Traitement symptomatique, surveillance respiratoire et cardiaque continue (risque d'allongement de l'intervalle QT), qui sera poursuivie jusqu'à rétablissement du patient (cf. Mises en garde et précautions particulières d'emploi).