

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NOZINAN 25 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Maléate acide de lévomépromazine	33,8
mg	
Quantité correspondant en lévomépromazine base à	25,0
mg	

Pour un comprimé pelliculé sécable.

Excipient(s) à effet notoire : amidon de blé (contenant du gluten), lactose (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- 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.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Réservé à l'adulte.

Voie orale.

La posologie minimale efficace sera toujours recherchée. Le traitement sera instauré à dose faible, puis augmenté progressivement.

La posologie est de 25 à 200 mg/jour.

Dans certains cas exceptionnels, la posologie pourra être augmentée jusqu'à 400 mg/j maximum.

La dose journalière sera soit prise le soir au coucher soit répartie en 3 prises au moment des repas.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la lévomépromazine ou à l'un des autres constituants.

- En association avec :
 - le citalopram, l'escitalopram,
 - l'hydroxyzine
 - la pipéraquline
 - la dompéridone

- Chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Une numération formule sanguine complète est conseillée en cas de fièvre persistante, de mal de gorge ou d'infection sous lévomépromazine. En cas de leucocytose ou de leucopénie, le traitement doit être arrêté.

NOZINAN 25 mg, comprimé pelliculé sécable a été associé au syndrome malin des neuroleptiques : une réponse idiosyncratique rare caractérisée par une hyperthermie, une rigidité musculaire généralisée, une instabilité du système nerveux autonome (pouls ou pression artérielle irréguliers, tachycardie, diaphorèse et dysrythmie cardiaque), altération de la conscience et augmentation des taux sériques de créatine phosphokinase. L'hyperthermie est souvent un signe d'appel précoce de ce syndrome. Des signes supplémentaires peuvent inclure une élévation de la créatine phosphokinase, une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Le traitement antipsychotique doit être arrêté immédiatement, une prise en charge appropriée doit être mise en place, ainsi qu'une surveillance étroite de l'état du patient.

Allongement de l'intervalle QT: la lévomépromazine prolonge l'intervalle QT avec un effet dose-dépendant. Cet effet connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsades de pointe, est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QT) (voir rubrique 4.8). Il convient donc lorsque la situation clinique le permet, de s'assurer avant toute administration, de l'absence de facteurs pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme :

- bradycardie inférieure à 55 battements par minute,

- hypokaliémie,

- allongement congénital de l'intervalle QT,

- traitement en cours par un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée (< 55 battements par minute), une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Hormis les situations d'urgence, il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial des patients devant être traités par un neuroleptique.

Accident vasculaire cérébral : dans des études cliniques randomisées versus placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, il a été observé un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral comparé au placebo. Le mécanisme d'une telle augmentation de risque n'est pas connu. Une élévation du risque avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres populations de patients ne peut être exclue. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

Patients âgés déments : le risque de mortalité est augmenté chez les patients âgés atteints de psychose associée à une démence et traités par antipsychotiques.

Les analyses de 17 études contrôlées versus placebo (durée moyenne de 10 semaines), réalisées chez des patients prenant majoritairement des antipsychotiques atypiques, ont mis en évidence un risque de mortalité 1,6 à 1,7 fois plus élevé chez les patients traités par ces médicaments comparativement au placebo.

A la fin du traitement d'une durée moyenne de 10 semaines, le risque de mortalité a été de 4,5 % dans le groupe de patients traités comparé à 2,6 % dans le groupe placebo.

Bien que les causes de décès dans les essais cliniques avec les antipsychotiques atypiques aient été variées, la plupart de ces décès semblait être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite) soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie).

Des études épidémiologiques suggèrent que, comme avec les antipsychotiques atypiques, le traitement avec les antipsychotiques classiques peut augmenter la mortalité.

La part respective de l'antipsychotique et des caractéristiques des patients dans l'augmentation de la mortalité dans les études épidémiologiques n'est pas claire.

Thromboembolie veineuse : des cas de thromboembolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Les patients traités par des antipsychotiques présentant souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tout facteur de risque potentiel de TEV doit être identifié avant et pendant le traitement par NOZINAN 25 mg, comprimé pelliculé sécable et des mesures préventives doivent être mises en œuvre (voir rubrique 4.8).

En dehors de situations exceptionnelles, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de maladie de Parkinson.

La lévomépromazine peut provoquer des douleurs abdominales et une distension mimant un iléus paralytique qui doit être traité d'urgence.

La prise de ce médicament est déconseillée en association avec l'alcool, la lévodopa, les dopaminergiques, les antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointe, la méthadone, d'autres neuroleptiques et médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe (voir rubrique 4.5).

La lévomépromazine doit être utilisée avec prudence en cas d'hypothyroïdie, d'insuffisance cardiaque, de phéochromocytome, de myasthénie (myasthenia gravis), ou d'hypertrophie de la prostate.

Le risque d'apparition d'une dyskinésie tardive, même à faibles doses, en particulier chez les enfants et les personnes âgées, doit être pris en compte.

Excipients à effet notable

Lactose

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Amidon de blé (contenant du gluten)

Ce médicament contient une très faible teneur en gluten (provenant de l'amidon de blé) et est donc peu susceptible d'entraîner des problèmes en cas de maladie cœliaque.

Un comprimé sécable ne contient pas plus de 5,87 microgrammes de gluten.

Les patients avec une allergie au blé (différente de la maladie cœliaque), ne doivent pas prendre ce médicament (voir rubrique 4.3).

Précautions d'emploi

La surveillance du traitement par la lévomépromazine doit être renforcée :

- chez les épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène; la survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement ;
- chez le sujet âgé présentant :
 - o une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, à la sédation et aux effets extrapyramidaux,
 - o une constipation chronique (risque d'iléus paralytique),
 - o une éventuelle hypertrophie prostatique ;
- chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison de effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs de cette classe de produits ;
- en cas d'insuffisances hépatique et/ou rénale sévères, en raison du risque d'accumulation ;
- chez les patients atteints d'agranulocytose, une numération formule sanguine régulière est recommandée (voir rubrique 4.8) ;
- en particulier en cas de traitements prolongés, surveiller la survenue d'une dyskinésie tardive qui suit parfois à l'arrêt du traitement et disparaît lors de la réintroduction ou de l'augmentation de la posologie du neuroleptique.

Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et la survenue ou l'exacerbation d'un diabète ont été rapportés chez des patients traités par des phénothiazines (voir rubrique 4.8).

Les patients traités par antipsychotiques, incluant NOZINAN 25 mg, comprimé pelliculé sécable, doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conforme aux recommandations en vigueur. Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque de diabète.

Il est fortement déconseillé aux patients de consommer des boissons alcoolisées ou de prendre des médicaments contenant de l'alcool pendant le traitement.

En cas d'insuffisance hépatique des précautions doivent être prises pour prévenir le risque de surdosage.

Au début du traitement par NOZINAN 100 mg, comprimé pelliculé sécable, des tests de la fonction hépatique doivent être effectués. Durant un traitement au long cours, des tests de suivi doivent être effectués au moins tous les 6 à 12 mois.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments abaissant le seuil épileptogène

L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol.

Médicaments atropiniques

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

Médicaments sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et de la thalidomide.

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 hypokaliémisants) 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 à l'origine de cet effet indésirable 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, certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, de l'hydroxychloroquine, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfántrine, pentamidine) et des neuroleptiques.

Cependant, le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine et la pipéraquline ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.

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.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ Citalopram, escitalopram

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

+ Hydroxyzine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

+ Pipéraquline

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

+ Dompéridone

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Dopaminergiques.

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 atteint de la maladie de Parkinson traité par agonistes dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose le patient à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).

Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointe (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupenthixol, fluphénazine, halopéridol, pimozide, pipotiazine, pipamperone, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclophenthixol)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (chloroquine, 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.

+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (sauf antiparasitaires, neuroleptiques et méthadone, voir associations déconseillées)

- antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide),
- antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol),
- autres médicaments tels que : arsénieux, diphémanil, dolasétron IV, dronédarone, érythromycine IV, méquitazine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, spiramycine IV, torémifène, vandetanib, vincamine IV.

Risque majoré d'arythmie lorsque les antipsychotiques sont utilisés en association avec des médicaments allongeant l'intervalle QT (y compris certains antiarythmiques, antidépresseurs et autres antipsychotiques) et avec des médicaments provoquant un déséquilibre électrolytique.

+ Lévodopa

Antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques.

Chez le patient atteint de la maladie de Parkinson, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.

+ Méthadone

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Hydroxycloquine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Sodium (oxybate de)

Majoration de la dépression du système nerveux central. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif)

Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ 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.

+ 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.

+ Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants

Diminution de l'absorption digestive des neuroleptiques phénothiaziniques.

Il est recommandé aux patients de prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des neuroleptiques phénothiaziniques (plus de 2 heures, si possible).

Ondansétron

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Anagrélide

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène

Risque accru de convulsions.

Associations à prendre en compte

+ Autres médicaments atropiniques

Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche

+ Autres médicaments sédatifs et barbituriques

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Dapoxétine

Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.

+ Médicaments abaissant la pression artérielle

Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

+ Guanéthidine

Inhibition de l'effet antihypertenseur de la guanéthidine (inhibition de l'absorption de la guanéthidine dans la fibre sympathique, son site d'action).

+ Orlistat

Risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat.

+ 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.

+ Alcool (boisson ou excipient)

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. Une dépression respiratoire peut survenir.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Il est fortement déconseillé aux patients de consommer des boissons alcoolisées ou de prendre des médicaments contenant de l'alcool pendant le traitement.

4.6. Fertilité, 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.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont NOZINAN 25 mg, comprimé pelliculé sécable) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes 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.

Les données cliniques avec la lévomépromazine sont rassurantes mais encore limitées et les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité pour la reproduction.

Compte-tenu de ces données, il est préférable, par mesure de prudence, d'éviter d'utiliser le NOZINAN 25 mg, comprimé pelliculé sécable au cours de la grossesse et il est nécessaire de surveiller étroitement les nouveau-nés en cas de traitement en fin de grossesse.

Allaitement

La lévomépromazine passe dans le lait maternel humain. Un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu.

L'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

Fertilité

Il n'y a pas de données sur la fertilité chez les animaux.

Chez l'Homme, la levopromazine interagissant avec les récepteurs dopaminergiques, elle peut provoquer une hyperprolactinémie pouvant être associée à une baisse de la fertilité féminine et/ou masculine.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence, de désorientation et de confusion liés à ce médicament, surtout en début de traitement.

4.8. Effets indésirables

Dès les faibles doses :

Troubles neuro-végétatifs :

- effets anticholinergiques à type de sécheresse de la bouche, constipation voire iléus paralytique, troubles de l'accommodation, risque de rétention urinaire (voir rubrique 4.4).

Troubles neuropsychiques :

- sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement;
- réactions anxieuses, variation de l'état thymique.

A doses plus élevées :

Troubles neuropsychiques :

- Parkinsonisme (en cas de traitement prolongé à dose élevées),
- dyskinesies précoces (torticolis spasmodiques, crises oculogyres, trismus...),
- syndrome extrapyramidal :

- o akinétique avec ou sans hypertonie, et cédant partiellement aux antiparkinsoniens anticholinergiques,
- o mouvements hyperkinéto-hypertoniques, excito-moteurs,
- o akathisie.

- dyskinesies tardives.

Les antiparkinsoniens anticholinergiques sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation.

Troubles neuro-végétatifs :

- effets anticholinergiques: de très rares cas d'entérocolite nécrosante potentiellement fatale ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- hyperprolactinémie : aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie, impuissance.
- dysrégulation thermique,
- hyperglycémie, diabète, altération de la tolérance au glucose (voir rubrique 4.4).

Rarement et dose-dépendants :

Affections cardiaques :

- Les modifications de l'ECG comprennent l'allongement de l'intervalle QT (comme avec d'autres neuroleptiques), la dépression du segment ST, des modifications des ondes U et T. Des arythmies cardiaques ont été rapportées au cours d'un traitement neuroleptique à base de phénothiazine, possiblement liées à la posologie, incluant :
 - o des arythmies ventriculaires et des arythmies auriculaires,
 - o un bloc auriculo-ventriculaire,
 - o une tachycardie ventriculaire, pouvant entraîner une fibrillation ventriculaire
 - o ou un arrêt cardiaque,
- de très rares cas de torsades de pointes ont été rapportés.

Plus rarement, et non dose-dépendants :

Affections de la peau et du tissu sous cutané :

- réactions cutanées allergiques,
- photosensibilisation.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- fréquence inconnue : agranulocytose,
- leucopénie.

Affections oculaires :

- dépôts brunâtres dans le segment antérieur de l'œil, dus à l'accumulation du produit, en général sans retentissement sur la vision.

Affections hépatobiliaires :

- augmentation des transaminases, ictère cholestatique, hépatite de type cholestatique, cytolytique et mixte.

Investigations :

- prise de poids,

Affections des organes de reproduction et du sein

- très rares cas de priapisme.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

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 phénothiaziniques, butyrophénone ou benzamide (voir rubrique 4.4).

Affections vasculaires :

Des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires ainsi que de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques - fréquence inconnue (voir rubrique 4.4).

Hypotension orthostatique.

Grossesse, puerpérium et conditions périnatales : syndrome de sevrage néonatal (voir rubrique 4.6).- fréquence indéterminée.

Affections du système nerveux : Etats confusionnels, convulsions fréquence indéterminée : Syndrome malin des neuroleptiques (voir rubrique 4.4)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hyponatrémie, syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH).-fréquence indéterminée .

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 - Site internet : www.signalement-

4.9. Surdosage

Convulsions, syndrome parkinsonien gravissime, coma.

Traitement symptomatique, surveillance respiratoire et cardiaque continue (risque d'allongement de l'intervalle QT) qui sera poursuivie jusqu'à rétablissement du patient (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIPSYCHOTIQUE, code ATC : N05AA02.

Les antipsychotiques neuroleptiques possèdent des propriétés antidopaminergiques qui sont responsables :

- de l'effet antipsychotique recherché en thérapeutique,
- d'effets secondaires (syndrome extrapyramidal, dyskinésies, hyperprolactinémie).

Dans le cas de la lévomépromazine, cette activité antidopaminergique est d'importance moyenne : l'activité antipsychotique est faible ; les effets extrapyramidaux sont très modérés.

La molécule possède également des propriétés antihistaminiques (à l'origine d'une sédation, en général recherchée en clinique), adrénolytiques et anticholinergiques marquées.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les concentrations sériques maximales sont atteintes en moyenne au bout de 1 à 3 heures après une prise orale.

La biodisponibilité est de 50 %.

La demi-vie de la lévomépromazine est très variable selon les sujets (15 à 80 heures).

Les métabolites de la lévomépromazine sont des dérivés sulfoxydés et un dérivé déméthylé actif.

L'élimination est urinaire et fécale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données d'études chez l'animal disponibles sont insuffisantes pour déterminer la toxicité reproductive, cependant, ces données ne mettent pas en évidence d'effet tératogène.

Il n'y a pas de données sur la fertilité chez les animaux.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose, amidon de blé, silice hydratée, dextrine blanche, stéarate de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène 20 000 (PEG 20 000), oxyde de titane, oxyde de fer jaune.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium).

100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

NEURAXPHARM France

44 RUE CAMBRONNE

75015 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 307 428 1 5 : 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium).
- 34009 550 488 6 2 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I