

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

loxapine

**LOXAPAC 25 mg, 50 mg,
100 mg et LOXAPAC 25 mg/mL,
comprimé pelliculé et solution buvable**

Nouvelle indication

Adopté par la Commission de la transparence le 19 avril 2023

- Psychiatrie
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans les états d'agitation, d'agressivité et anxiété associée à des troubles psychotiques ou à certains troubles de la personnalité à court terme et en alternative à la forme injectable, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans.

Quel progrès ?

Pas de progrès dans l'indication par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents cités au chapitre 5.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

LOXAPAC par voie orale est une option thérapeutique dans la prise en charge médicamenteuse des états d'agitation aiguë, notamment dans des situations à risque élevé de violence.

| | |
|--|---|
| Motif de l'examen | Extension d'indication |
| Indication concernée | États d'agitation, d'agressivité et anxiété associée à des troubles psychotiques ou à certains troubles de la personnalité à court terme et en alternative à la forme injectable, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans. |
| SMR | IMPORTANT |
| ASMR | ASMR V |
| ISP | LOXAPAC n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | LOXAPAC par voie orale est une option thérapeutique dans la prise en charge médicamenteuse des états d'agitation aiguë, notamment dans des situations à risque élevé de violence. |

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| 1. Contexte | 4 |
| 2. Indications | 4 |
| 3. Posologie | 4 |
| 4. Besoin médical | 4 |
| 5. Comparateurs cliniquement pertinents | 5 |
| 5.1 Médicaments | 5 |
| 5.2 Comparateurs non médicamenteux | 9 |
| 6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international | 10 |
| 7. Rappel des précédentes évaluations | 10 |
| 8. Analyse des données disponibles | 10 |
| 8.1 Efficacité | 10 |
| 8.2 Qualité de vie | 11 |
| 8.3 Tolérance | 11 |
| 8.4 Résumé & discussion | 12 |
| 8.5 Programme d'études | 12 |
| 9. Place dans la stratégie thérapeutique | 13 |
| 10. Conclusions de la Commission | 14 |
| 10.1 Service Médical Rendu | 14 |
| 10.2 Amélioration du Service Médical Rendu | 15 |
| 11. Informations administratives et réglementaires | 16 |
| 12. Annexe | 17 |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Avril 2023

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités LOXAPAC 25 mg, 50 mg et 100 mg, comprimé pelliculé et LOXAPAC 25 mg/mL, solution buvable sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « états d'agitation, d'agressivité et anxiété associée à des troubles psychotiques ou à certains troubles de la personnalité à court terme et en alternative à la voie injectable » chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans.

Cette modification d'AMM de type II a été déposée par le laboratoire EISAI à la demande de l'ANSM. En décembre 2020, le laboratoire EISAI avait transmis à l'ANSM un rapport de signalement d'un usage non conforme de l'utilisation des formes orales de LOXAPAC dans les états d'agitation sur la période du 1er octobre 2017 au 31 décembre 2019. L'extension indication a été octroyée le 27 avril 2022 sur la base d'un « usage médical bien établi », en application de l'article 10a de la directive de l'Union européenne 2001/83/EC.

La spécialité LOXAPAC (loxapine) 50 mg/2 mL, solution injectable en ampoule (IM) est inscrite sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication depuis le 12 janvier 1982 (AMM octroyée en 1979).

2. Indications

« LOXAPAC est indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans dans le traitement des :

- Etats psychotiques aigus ;
- Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) ;
- **États d'agitation, d'agressivité et anxiété associée à des troubles psychotiques ou à certains troubles de la personnalité à court terme et en alternative à la forme injectable.** »

3. Posologie

Cf. RCP¹

4. Besoin médical

La Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU)² définit l'état d'agitation comme un état désagréable d'excitation psychique avec une perturbation importante du comportement moteur et relationnel. Le DSM-5 définit l'agitation psychomotrice comme une activité motrice excessive associée à un sentiment de tension intérieure ; l'activité est en général improductive et stéréotypée.

Les états d'agitation requièrent une attention immédiate, en raison du risque de complications secondaires (résultant de mouvements brusques, de coups, de chutes ou d'accidents) et de causes sous-jacentes menaçant le pronostic vital du patient.

Les principales étiologies des états d'agitation sont des causes psychiatriques (troubles psychotiques, troubles de l'humeur, troubles de la personnalité, troubles anxieux), des causes somatiques (causes métaboliques, neurologiques, gastro-intestinales, urinaires ou cardiorespiratoires, douleur aiguë) et des causes toxiques (iatrogénie médicamenteuse, intoxication, sevrage). L'agitation peut également parfois résulter d'une communication inadéquate entre le patient et l'équipe de soins somatiques. En

¹ <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69893582&typedoc=R&ref=R0342158.htm>

² SFMU, Recommandations de Bonne Pratique Clinique. Prise en charge du patient adulte à présentation psychiatrique dans les structures d'urgence. 2021. Disponible sur https://www.sfmou.org/upload/consensus/rbpc-psychiatrie_sfmou2021.pdf

dehors des causes psychiatriques, la plupart des causes n'entraînent une agitation qu'en cas de syndrome confusionnel associé. L'agitation doit toujours être présumée d'origine médicale, c'est-à-dire causée ou exacerbée par une condition somatique aiguë, et ce jusqu'à preuve du contraire. Le processus de diagnostic différentiel doit comprendre un examen des antécédents médicaux et psychiatriques, une reconstitution de l'épisode de perturbation aiguë, un examen clinique et des explorations complémentaires (signes vitaux, glycémie capillaire, saturation en oxygène et test toxicologique urinaire).

Dès le premier contact avec le patient agité et avant toute intervention pharmacologique, des techniques verbales de désescalade et des mesures d'adaptation environnementale doivent permettre d'obtenir la collaboration du patient et de prévenir le passage à l'acte auto ou hétéro-agressif. Le traitement de l'agitation doit d'abord être étiologique si une cause médicale est identifiée ou présumée. Il est parfois nécessaire d'ajouter temporairement une médication psychotrope. Dans le cas d'une agitation d'origine psychiatrique, l'utilisation d'une médication est habituellement requise. Le choix d'une médication psychotrope doit être fondé sur le diagnostic étiologique de l'agitation et tenir compte des comorbidités du patient. Il est préférable de recourir à une monothérapie afin de limiter les interactions potentielles avec les traitements ou avec les stupéfiants pris par le patient.

De nombreuses molécules ont été évaluées dans la prise en charge pharmacologique de l'état d'agitation aiguë. Le niveau de preuve des études est variable et les résultats ne sont pas toujours transposables au système de santé français.

Le besoin médical est actuellement couvert par les psychotropes disponibles (benzodiazépines, antipsychotiques).

5. Comparateurs cliniquement pertinents

La prise en charge pharmacologique des états d'agitation repose sur les benzodiazépines et les antipsychotiques.

5.1 Médicaments

→ Benzodiazépines

Par voie orale

TRANXENE (clorazépate dipotassique) et VALIUM (diazépam) sont indiqués dans la prévention et le traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique et le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.

XANAX (alprazolam) est indiqué dans le traitement symptomatique de courte durée des manifestations anxieuses chez l'adulte, uniquement si les symptômes sont sévères, handicapants ou exposant l'individu à une détresse extrême.

Par voie parentérale

TRANXENE - Urgences neuro-psychiatriques : crise d'angoisse paroxystique ; crise d'agitation ; prévention et/ou traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

VALIUM - crise d'angoisse paroxystique ; crise d'agitation ; delirium tremens.

→ Antipsychotiques

Les spécialités citées ci-dessous sont indiquées dans des états d'agitation et d'agressivité chez l'adulte ; certaines d'entre elles sont également indiquées chez l'enfant dans des troubles graves du comportement. Ces traitements sont tous pris en charge.

| NOM (DCI) <i>Laboratoire</i> | Indication | Date de l'avis | SMR | ASMR (Libellé) |
|---|--|----------------|-------------------------|----------------|
| LARGACTIL 4%, solution buvable LARGACTIL 25 mg et 100 mg, comprimés pelliculés LARGACTIL 25 mg/5 ml, solution injectable (chlorpromazine) <i>Sanofi-Aventis France</i> | Voie orale : Chez l'enfant de plus de 6 ans pour la forme comprimé et 3 ans pour solution buvable : troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité. Voie parentérale : 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). | 25/01/2017 | Modéré Important | - |
| TERCIAN 40 mg/ml, solution buvable TERCIAN 25 mg et 100 mg, comprimés pelliculés TERCIAN 50 mg/5ml, solution injectable (cyamémazine) <i>Sanofi-Aventis France</i> Génériques : <i>Biogaran, Mylan</i> | Voie orale : Chez l'enfant de plus de 6 ans (comprimés) et enfant de plus de 3 ans (solution buvable) : Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité. Voie parentérale : 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). | 05/10/2016 | Modéré Important | - |
| NOZINAN 40 mg/ml, solution buvable NOZINAN 25 mg et 100 mg, comprimés pelliculés NOZINAN 25 mg/ml, solution injectable (lévomépromazine) <i>Sanofi-Aventis France</i> | Voie orale : Chez l'enfant de plus de 3 ans (solution buvable) : Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité. Voie parentérale : 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). | 22/02/2017 | Modéré Important | - |

| | | | | |
|---|---|------------|-----------|---|
| <p>ORAP 2,5 mg/ml, solution buvable</p> <p>ORAP 1mg et 4mg, comprimés</p> <p>(pimozide)</p> <p><i>Eumedica Pharmaceuticals GmbH</i></p> | <p>Chez l'enfant de plus de 6 ans :</p> <p>Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) notamment dans le cadre des syndromes autistiques.</p> | 07/11/2012 | Modéré | - |
| <p>DOGMATIL 0,5 g/100 ml, solution buvable</p> <p>DOGMATIL 50 mg, gélule</p> <p>DOGMATIL 100 mg/2ml, solution injectable (IM)</p> <p>(sulpiride)</p> <p><i>Sanofi-Aventis France - Génériques (Mylan, Teva)</i></p> | <p>Chez l'enfant (plus de 6 ans pour la forme gélule) :</p> <p>Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) notamment dans le cadre des syndromes autistiques.</p> <p>Chez l'adulte :</p> <p>Injectable - 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 hallucina</p> | 22/02/2017 | Modéré | |
| <p>TIAPRIDAL 138 mg/ml, solution buvable</p> <p>TIAPRIDAL 100 mg, comprimé sécable</p> <p>TIAPRIDAL 100 mg/2ml, solution injectable</p> <p>(tiapride)</p> <p><i>Sanofi-Aventis France</i></p> | <p>Voie orale :</p> <p>Chez l'adulte, traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés.</p> <p>Voie parentérale :</p> <p>Traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés.</p> | 27/09/2017 | Modéré | - |
| <p>HALDOL 2mg/ml, solution buvable</p> <p>HALDOL 1 mg et 5 mg, comprimés</p> <p>HALDOL 5 mg/ml, solution injectable</p> <p>(halopéridol)</p> <p><i>Jansen-Cilag</i></p> | <p>Voie orale :</p> <p>Chez l'adulte :</p> <p>Traitement de l'agitation psychomotrice aiguë associée aux troubles psychotiques ou aux épisodes maniaques du trouble bipolaire de type I.</p> <p>Chez l'enfant :</p> <p>Traitement de l'agressivité sévère persistante chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints d'autisme ou de troubles envahissants du développement, en cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements.</p> <p>Voie parentérale :</p> | 25/01/2017 | Important | - |
| | | | Modéré | |
| | | | Important | |

| | | | | |
|---|---|------------|---|---|
| | Contrôle rapide de l'agitation psychomotrice aiguë sévère associée aux troubles psychotiques ou aux épisodes maniaques du trouble bipolaire de type I lorsqu'un traitement oral n'est pas approprié. | | | |
| CLOPIXOL 2%, solution buvable CLOPIXOL 10 mg et 25 mg, comprimé pelliculés (zuclopenthixol) Lundbeck SAS | 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). | 05/12/2007 | Important | Dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble de la classe des antipsychotiques, la commission considère que : CLOPIXOL 10 et 25 mg, comprimé et CLOPIXOL 2%, solution buvable n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres antipsychotiques à action immédiate, conventionnels et atypiques. CLOPIXOL ACTION PROLONGEE 2 mg/1 mL, solution injectable en IM n'apporte pas d'amélioration (ASMR V) par rapport aux autres antipsychotiques à action prolongée |
| | | 22/07/2015 | Important (forme orale) Modéré (forme parentérale) | - |
| DIPIPERON 40 mg/ml, solution buvable DIPIPERON 40 mg, comprimé scable (Pipampérone) Eumedica Pharmaceuticals GmbH | 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). (adulte et enfant à partir de 5 ans pour DIPIPERON 40 mg/ml, solution buvable) | 07/11/2012 | Important | - |
| FLUANXOL 4%, solution buvable (adulte) (flupenthixol) Lundbeck SAS | 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). | 25/01/2017 | Important | - |
| ABILIFY 7,5 mg/ml, solution injectable (aripiprazole) Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V | ABILIFY solution injectable est indiqué pour contrôler rapidement l'agitation et les troubles du comportement chez les patients adultes schizophrènes ou présentant un épisode maniaque dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté. | 29/04/2009 | Important | ASMR V : La spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'agitation et des troubles du comportement chez les patients présentant un épisode maniaque dans le cadre des troubles bipolaires de type I. |

| | | | | |
|---|---|--|-----------|---|
| ZYPREXA 10 mg, poudre pour solution injectable (olanzapine) <i>Eli Lilly Nederland B.V</i> | Contrôler rapidement l'agitation et les troubles du comportement chez les patients schizophrènes ou chez les patients présentant des épisodes maniaques, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté | 28/01/2004 | Important | ASMR V : ZYPREXA 10 mg, poudre pour solution injectable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres traitements médicamenteux des états d'agitation aiguë et des troubles du comportement |
| LOXAPAC, solution injectable en ampoule (IM) (loxapine) <i>Eisai</i> | États d'agitation, d'agressivité et anxiété associée à certains troubles psychotiques ou à certains troubles de la personnalité | Homologation collectivité : 12/01/1982 | Important | - |
| ADASUVE, poudre pour inhalation en récipient unidose (loxapine) <i>Bioprojet Pharma</i> | indiqué pour le contrôle rapide de l'agitation légère à modérée chez les patients adultes souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire. Les patients doivent recevoir un traitement régulier immédiatement après le contrôle des symptômes d'agitation aiguë. | 28/05/2014 (collectivités) | Important | ASMR V dans la prise en charge du contrôle rapide de l'agitation légère à modérée chez les patients adultes souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire |

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Techniques verbales de désescalade, mesures d'adaptation environnementale, mesures d'exception temporaires (surveillance constante, contention physique).

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de LOXAPAC, comprimés et LOXAPAC, solution buvable sont les autres antipsychotiques utilisables chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La loxapine est indiquée dans le traitement de la schizophrénie.

→ Prise en charge dans l'Union Européenne

Sans objet

7. Rappel des précédentes évaluations

Les spécialités **LOXAPAC comprimés pelliculés et solution buvable** sont déjà inscrites sur les deux listes chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans dans le traitement des états psychotiques aigus et des états psychotiques chroniques (schizophrénie, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)³. Dans le dernier avis de renouvellement d'inscription du 22 février 2017, la Commission a considéré que le service médical rendu de ces spécialités restait important dans ces deux indications.⁴

8. Analyse des données disponibles

8.1 Efficacité

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les données de deux revues de la littérature sur la loxapine^{5,6} et les données d'une étude observationnelle (2004-2005) sur les conditions d'utilisation de cet antipsychotique en France. Des études cliniques plus récentes ont évalué la loxapine sous sa forme inhalée (cf. Avis CT ADASUVE⁷).

8.1.1 Revue de la littérature

Le succinate de loxapine sous forme gélule a été développé dans les années 1970 comme médicament antipsychotique dans le traitement de la schizophrénie. Deux formulations liquides (solution orale et solution IM) ont ensuite été développées dans les années 1970-80 dans les troubles psychotiques aigus, afin de diminuer rapidement l'agitation et les troubles du comportement.

8.1.2 Étude observationnelle REALITE

Parmi les 150 références issues d'une recherche bibliographique effectuée par le laboratoire sur PubMed en janvier 2022, seule l'enquête pharmaco-épidémiologique REALITE⁸ a été retenue par le laboratoire.

³ LOXAPAC 25 mg et 50 mg, comprimé pelliculé (AMM du 08/08/1978), LOXAPAC 25 mg/ml, solution buvable (AMM du 18/02/1980), LOXAPAC 100 mg, comprimé pelliculé (AMM du 14/06/1995)

⁴ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15305_LOXAPAC_PIS_RI_Avis1_CT15305.pdf

⁵ Llorca JM. Rapport d'expert. Variation type II : Ajustement de l'indication des formes orales des spécialités LOXAPAC® dans les états d'agitation. Juin 2021

⁶ Nuss P, Corruble E, Baloché et al. Fifty years of experience with loxapine for the rapid non-coercive tranquilization of acute behavioral disturbances in schizophrenia patients, and beyond. Expert Review of Neurotherapeutics.2022, volume 22. Issue 8

⁷ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13434_ADASUVE_PIC_INS_Avis1_CT13434.pdf

⁸ Cousin FR, Chabannes JP, Guedj MJ et al. Approche thérapeutique d'une population de patients présentant des troubles psychotiques aigus ou chroniques: enquête REALITE (Recherche Epidémiologique sur l'activité de la Loxapine et ses Indications en Thérapeutique quotidienne) [Therapeutics approach of adult patients with acute and chronic psychotic states: REALITE survey]. Encephale. 2006 Jul-Aug;32(4 Pt 1):466-73.

L'étude REALITE est une étude observationnelle rétrospective multicentrique réalisée entre octobre 2004 et mars 2005 auprès de psychiatres exerçant en France métropolitaine (pratique hospitalière ou mixte). L'objectif de cette enquête était d'étudier le profil clinique et thérapeutique des patients adultes ayant nécessité une prise en charge par cet antipsychotique et de préciser les conditions d'utilisation de la loxapine dans les états psychotiques aigus et chroniques. Les patients ont été inclus dans deux cohortes : une cohorte « phase aiguë » (traitement par loxapine au cours des 4 semaines précédentes) ; une cohorte « phase de maintien » (traitement par loxapine depuis plus de 8 semaines). Au total, 1 511 patients adultes avaient été inclus. L'analyse descriptive portait sur 696/756 patients en « phase aiguë » et 633/755 patients en « phase de maintien ».

Dans la cohorte « phase aiguë », la grande majorité des sujets inclus avaient des antécédents psychiatriques (82%) : schizophrénie (47%), épisodes dépressifs (33%), épisodes maniaques (24%), bouffées délirantes aiguës (20%) ; 73% des patients avaient déjà présenté des épisodes aigus avant l'épisode actuel (5,4 épisodes en moyenne), 34% des patients consommaient de l'alcool, 33% des patients consommaient des substances toxiques. L'épisode aigu datait de moins de deux mois dans 87% des cas et avait duré en moyenne 15 jours. Il se traduisait chez 88% des patients par un état d'agitation ; 87% des patients avaient été hospitalisés, sous contrainte pour 88% d'entre eux. La durée moyenne d'hospitalisation avait été de 23 jours. La loxapine avait été prescrite en monothérapie dans 56% des cas, à la dose moyenne quotidienne de 177 mg : solution buvable (46,6%), comprimés (33,7%), solution injectable (19,7%). La durée moyenne de prescription était de 10 jours. Chez 44% des patients, un autre neuroleptique conventionnel (23%) ou antipsychotique atypique (25%) avait été associé. D'autres psychotropes ou correcteurs avaient été conjointement prescrits : anxiolytiques (47%), hypnotiques (27%), antidépresseurs (13%), thymorégulateurs (8%), correcteur parkinsonien (20%). Dans 66% des cas, des mesures d'isolement (65%) ou de contention (27%) avaient été nécessaires.

8.2 Qualité de vie

Sans objet.

8.3 Tolérance

8.3.1 Étude observationnelle REALITE

L'analyse des événements indésirables (EI) rapportés dans l'enquête REALITE portait sur 1 316 patients : 80,2% des patients n'ont présenté aucun événement indésirable ; 19,8% ont présenté des événements indésirables non graves, déjà mentionnés dans le RCP des spécialités LOXAPAC.

Parmi les EI non graves apparus au cours du traitement, une dyskinésie aiguë et des symptômes extra-pyramidaux ont été rapportés chez 6,7% des patients en phase aiguë et chez 8,2% en phase de maintien. Parmi les autres EI les plus fréquents, une sédation ou une somnolence ont été rapportés chez respectivement 4,4% et 4,7% en phase aiguë et en phase de maintien. Trois patients ont rapporté un événement indésirable grave (0,1%), non imputable au traitement.

8.3.2 Rapport de signalement de l'usage non conforme de LOXAPAC sous forme orale dans les états d'agitation, soumis à l'ANSM en décembre 2020

Au 31 décembre 2019, 1 893 notifications de pharmacovigilance (incluant 3 985 événements indésirables) ont été enregistrées dans la base de pharmacovigilance d'EISAI depuis la commercialisation des spécialités LOXAPAC sous forme orale. Au total, 126 notifications (280 EI dont 216 EI graves) étaient associées à l'usage non conforme de ces spécialités pour un état d'agitation (cause

indéterminée) ; 97 d'entre elles comportaient un critère de gravité selon la définition de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments (ICH). Neuf décès ont été rapportés : relation de causalité possible (4), douteuse (3), non évaluable (1), non renseignée (1). Parmi eux, trois patients étaient âgés de 80 ans ou plus, sept patients avaient des pathologies concomitantes, six patients étaient polymédicamentés.

Les systèmes organes les plus fréquemment concernés sont les suivants :

- Affections du système nerveux (77 EI survenus chez 67 patients) ;
- Affections psychiatriques (29 EI survenus chez 17 patients) ;
- Lésions, intoxications et complications liées aux procédures (28 EI survenus chez 26 patients) ;
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (27 EI survenus chez 19 patients).

8.3.3 Données issues du RCP

Des modifications de RCP concernant la tolérance de la loxapine sous forme orale (cf. Annexe) ont été effectuées depuis le précédent avis de la Commission de la transparence du 7 novembre 2012.

8.4 Résumé & discussion

La loxapine est un médicament commercialisé depuis les années 70. L'intérêt du produit sous forme orale et parentérale a été démontré dans la prise en charge des états psychotiques aigus et chroniques. L'extension d'indication de LOXAPAC, comprimés et solution buvable a été octroyée en avril 2022 sur la base d'un « usage médical bien établi ». Les données cliniques disponibles dans les états d'agitation et d'agressivité sont issues d'études anciennes essentiellement réalisées dans les états psychotiques aigus au cours du développement clinique du produit.

Ces spécialités sont utilisées en pratique courante dans les états d'agitation et d'agressivité. La loxapine figure parmi les antipsychotiques cités dans les recommandations de l'Association britannique de psychopharmacologie et l'Association nationale des unités de soins intensifs psychiatriques (2018) ainsi que dans les recommandations de la Société Française de Médecine d'Urgence (2021).

Les études comparatives sur l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques dans les troubles psychotiques aigus sont rares. Les études randomisées disponibles ont été menées dans des conditions bien contrôlées qui diffèrent des situations d'urgence réelles, dans lesquelles le patient peut présenter une toxicomanie, un alcoolisme, des comorbidités ou une polymédication.

Eu égard au manque d'études de comparaison directe notamment avec les antipsychotiques atypiques, l'impact supplémentaire de LOXAPAC (loxapine) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

8.5 Programme d'études

L'étude LOX-M033-501 (mai 2023 - septembre 2023) est une étude observationnelle rétrospective chez des patients ayant un trouble psychotique diagnostiqué entre janvier 2014 et décembre 2020 dont les données sont disponibles dans le Système national des données de santé (SNDS). L'objectif principal de cette étude est de comparer l'utilisation d'antipsychotiques (en monothérapie ou en association) par rapport à une prise en charge non médicamenteuse et de comparer l'utilisation d'une monothérapie versus une association d'antipsychotiques, en termes de délai de ré-hospitalisation psychiatrique. Le nombre de patients à inclure est estimé à 125 000.

9. Place dans la stratégie thérapeutique

L'Association britannique de psychopharmacologie (BAP) et l'Association nationale des unités de soins intensifs psychiatriques (NAPICU) ont publié en 2018 des recommandations⁹ pour la prise en charge clinique des « troubles aigus »¹⁰. L'objectif du traitement pharmacologique tranquilisant est d'atteindre un état de calme sans sédation, sommeil ou inconscience, afin d'assurer la sécurité du patient et du personnel tout en maintenant la capacité d'interaction du patient avec les soignants. Toutefois, dans certaines situations, la sédation peut également être considérée comme une stratégie appropriée à court terme. La voie d'administration du médicament dépendra de la gravité de la situation et du degré de coopération du patient, en privilégiant les formulations non invasives (orales ou inhalées) par rapport aux voies IM/IV.

L'objectif de l'administration de médicaments par voie orale aux patients agités est d'éviter une escalade comportementale vers la violence et la nécessité d'administrer des médicaments par voie parentérale ou d'avoir recours à la contention physique. L'aripiprazole, l'olanzapine, la rispéridone et la loxapine sont cités parmi les antipsychotiques recommandés par voie orale⁹ ; la quétiapine (hors AMM) et l'halopéridol sont mentionnés.

Comme le rappellent les recommandations SFMU de bonne pratique clinique pour la prise en charge du patient adulte à présentation psychiatrique dans les structures d'urgence, rares sont les essais cliniques de qualité ayant évalué la prise en charge pharmacologique de l'agitation.¹¹ La voie per os est à privilégier avant la voie intramusculaire ; la voie intranasale peut être une option non traumatique et facilement accessible. Il est préférable de n'utiliser qu'une seule molécule afin de limiter les interactions potentielles avec les traitements ou avec les stupéfiants pris par le patient. La dose utilisée est adaptée en fonction de la gravité de l'agitation, de l'âge du patient, de son état de santé ainsi que de sa corpulence.

Face à une **agitation aiguë sans violence nécessitant un traitement pharmacologique**, les recommandations des experts varient selon le tableau clinique :

- Agitation sans orientation étiologique : il est possible d'utiliser initialement une benzodiazépine (diazépam 10 mg p.o ou i.m)
- Agitation/sevrage alcoolique : il est possible d'utiliser une benzodiazépine (diazépam 10 mg p.o ou i.v)
- Troubles psycho comportementaux chez un patient dément : il est souhaitable de privilégier un antipsychotique ayant le moins d'effet anticholinergique (tiapride 50 mg p.o./s.c ou rispéridone 0,5 mg p.o.)
- Patient délirant ou possiblement psychotique : il est possible d'utiliser initialement un antipsychotique (olanzapine 10 mg p.o. ou loxapine 50 mg i.m.)
- Attaque de panique : benzodiazépine à demi-vie courte (alprazolam 0.25 mg p.o.)
- Anxiété : benzodiazépine (diazépam 10 mg p.o ou i.m)
- Confusion : en dehors de cas de violence, il n'est pas souhaitable d'administrer un traitement dans un premier temps.

Face à une **agitation aiguë avec risque accru de violence**, l'utilisation d'un neuroleptique sédatif (loxapine 100 mg p.o. ou 50 mg i.m.) est souhaitable (hors contre-indication).

⁹ Patel MX, Sethi FN, Barnes YR, et al. Joint BAP NAPICU evidence-based consensus guidelines for the clinical management of acute disturbance : De-escalation and rapid tranquilisation. J Psychopharmacol. 2018 ;32(6) :601-640

¹⁰ Ce terme composite inclut les états d'agitation, d'agressivité et de violence relatifs à un trouble mental ou physique sous-jacent.

¹¹ SFMU, Recommandations de Bonne Pratique Clinique. Prise en charge du patient adulte à présentation psychiatrique dans les structures d'urgence. 2021. Disponible sur https://www.sfm.org/upload/consensus/rbpc-psychiatrie_sfm2021.pdf

La mise en place d'une contention physique doit rester une mesure d'exception temporaire restreinte aux cas d'agitation incontrôlable.

Place de LOXAPAC (loxapine) dans la stratégie thérapeutique

LOXAPAC par voie orale est une option thérapeutique dans la prise en charge médicamenteuse des états d'agitation aiguë, notamment dans des situations à risque élevé de violence.

10. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

10.1 Service Médical Rendu

- Les états d'agitation aiguë requièrent une intervention immédiate, en raison du risque de complications secondaires (résultant de mouvements brusques, de coups, de chutes ou d'accidents) et de causes sous-jacentes menaçant le pronostic vital du patient. Ils peuvent conduire à des passages à l'acte auto ou hétéro-agressifs.
- LOXAPAC (loxapine) est un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives médicamenteuses (autres antipsychotiques de 1^{ère} génération et antipsychotiques de 2^{ème} génération sous forme orale ou injectable).
- LOXAPAC est un traitement de première ou de deuxième intention.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence dans les services d'urgence et d'hospitalisation en particulier en psychiatrie
- du besoin médical couvert par les antipsychotiques disponibles
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins ou de vie

LOXAPAC (loxapine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu de LOXAPAC, comprimés et solution buvable est important dans l'indication de l'AMM. La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

→ Taux de remboursement proposé : 65 %

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données d'efficacité et de tolérance issues de la littérature et des dernières recommandations dans la prise en charge des états d'agitation,
- de l'insuffisance des données de comparaison avec les alternatives médicamenteuses,

la Commission considère que LOXAPAC (comprimés et solution buvable) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des états d'agitation par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents cités au chapitre 5.

Document confidentiel - Ne pas diffuser

11. Informations administratives et réglementaires

| | |
|---|---|
| Calendrier d'évaluation | Date de validation administrative* : 13 mai 2022 Date d'examen et d'adoption : 19 avril 2023 |
| Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers) | Non |
| Expertise externe | Non |
| Présentations concernées | LOXAPAC 25 mg, comprimé pelliculé <ul style="list-style-type: none">– plaquette(s) PVC-Aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 322 277 0 9)– plaquette(s) PVC-Aluminium prédécoupées de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 584 911 9 1)<ul style="list-style-type: none">- Collectivités LOXAPAC 50 mg, comprimé pelliculé <ul style="list-style-type: none">– plaquette(s) PVC-Aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 334 357 4 5)– plaquette(s) PVC-Aluminium prédécoupées de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 584 916 0 3)<ul style="list-style-type: none">- Collectivités LOXAPAC 100 mg, comprimé pelliculé <ul style="list-style-type: none">– plaquette(s) PVC-Aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 339 842 8 1)– plaquette(s) PVC-Aluminium prédécoupées de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 584 861 1 1)<ul style="list-style-type: none">- Collectivités LOXAPAC, solution buvable 25 mg/mL <ul style="list-style-type: none">– Flacon de 30 mL (CIP : 34009 323 342 0 9)– Flacon de 60 mL (CIP : 34009 369 539 1 8) - Collectivités |
| Demandeur | Laboratoire EISAI (titulaire de l'AMM des spécialités LOXAPAC en France depuis le 29 juillet 2002) |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| AMM | 08/08/1978 (procédure nationale) : LOXAPAC 25 mg et 50 mg comprimé pelliculé 06/08/1979 : LOXAPAC 50 mg/2 mL, solution injectable en ampoule (IM) 18/02/1980 : LOXAPAC 25 mg/1 mL solution buvable 14/06/1995 : LOXAPAC 100 mg comprimé pelliculé 27/04/2022 : LOXAPAC comprimés pelliculés et solution buvable (extension d'indication) |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I |
| Code ATC | N05AH01 |

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

12. Annexe

Loxapac 25 mg, 50 mg et 100 mg, comprimés pelliculés

LOXAPAC 25 mg/mL, solution buvable

RCP du 03/11/2015 - Avis CT du 22/02/2017

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mise en garde

Aucune étude n'a été réalisée chez des sujets de moins de 15 ans.

RCP - Rectificatif du 27/04/2022

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

~~Mise en garde~~

~~Aucune étude n'a été réalisée chez des sujets de moins de 15 ans.~~

Ce médicament contient du propylène glycol et peut provoquer des symptômes semblables à ceux provoqués par l'alcool.

L'absorption d'alcool est fortement déconseillée pendant le traitement.

Glaucome/Rétention urinaire

La loxapine doit être utilisée avec précaution chez les sujets atteints de glaucome et chez les malades susceptibles de présenter une rétention urinaire du fait des propriétés anticholinergiques de la loxapine.

Toxicité oculaire

Dans les traitements prolongés, une toxicité oculaire ne peut être exclue ; on doit rester attentif à l'apparition de rétinopathies pigmentaires et de pigmentation lenticulaire.

Syndrome extrapyramidal

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est un syndrome potentiellement mortel associé aux traitements antipsychotiques. De rares cas rapportés comme SMN ont également été notifiés sous loxapine. Les signes cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération des facultés mentales, et des signes d'instabilité neurovégétative (instabilité du pouls et de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes tels qu'élévation des CPK, myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë.

Si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant un SMN ou une hyperthermie inexpliquée non accompagnée d'autres signes de SMN, tous les médicaments antipsychotiques, y compris loxapine doivent être arrêtés.

Précautions particulières d'emploi

L'absorption d'alcool est fortement déconseillée pendant le traitement

Des symptômes extrapyramidaux cédant partiellement aux antiparkinsoniens anticholinergiques sont des effets de classe connus avec les antipsychotiques. LOXAPAC doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents connus de symptômes extrapyramidaux.

Dyskinésie tardive

En cas d'apparition de signes et de symptômes de dyskinésie tardive chez un patient traité par la loxapine de façon prolongée, il convient d'envisager l'interruption du traitement. Ces symptômes peuvent s'aggraver temporairement ou même survenir après l'arrêt du traitement. Les antiparkinsoniens sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation de ces symptômes.

Syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est un syndrome potentiellement mortel associé aux traitements antipsychotiques. De rares cas rapportés comme SMN ont également été notifiés sous loxapine. Les signes cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération des facultés mentales, et des signes d'instabilité neurovégétative (instabilité du pouls et de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes tels qu'élévation des CPK, myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë.

Si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant un SMN ou une hyperthermie inexpliquée non accompagnée d'autres signes de SMN, tous les médicaments antipsychotiques, y compris loxapine doivent être arrêtés.

Précautions particulières d'emploi

Iléus paralytique et occlusion intestinale

La constipation est un facteur de risque d'occlusion intestinale. Des cas d'iléus paralytique associé à des signes cliniques d'occlusion intestinale comprenant des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et dans certains cas des vomissements fécaloïdes et des fécalomes, ont été rapportés avec la loxapine (voir rubrique 4.8). Les patients prenant simultanément des médicaments diminuant la motilité intestinale présentent un risque plus élevé d'iléus paralytique (voir rubrique 4.5). Il est important de dépister et de traiter activement la constipation.

Maladies cardiovasculaires

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de LOXAPAC chez les patients présentant des affections cardiovasculaires sous-jacentes. LOXAPAC n'est pas recommandé dans les populations de patients présentant une affection cardiovasculaire connue (antécédents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque ou troubles de la conduction), cérébrovasculaire ou états prédisposant les patients à l'hypotension (déshydratation, hypovolémie et traitement par des médicaments antihypertenseurs).

Hypotension

Lors de l'utilisation de LOXAPAC chez un patient présentant une hypotension sévère nécessitant un traitement vasopresseur, les médicaments à privilégier sont la noradrénaline ou la phényléphrine. L'adrénaline ne doit pas être utilisée, en raison du blocage partiel des récepteurs alpha-adrénergiques induit par la loxapine (voir rubrique 4.5) et du risque de diminuer davantage la pression artérielle.

Troubles métaboliques

Comme avec tout antipsychotique, une surveillance clinique appropriée est souhaitable conformément aux recommandations en vigueur ; il est conseillé de réaliser un contrôle régulier de :

la glycémie, notamment au début du traitement par LOXAPAC, 12 semaines après l'instauration du traitement puis tous les ans.

La loxapine doit être utilisée avec précaution chez:

- o le sujet âgé, en raison d'une plus grande sensibilité à la sédation et à l'hypotension orthostatique;
- o les sujets atteints de certaines affections cardio-vasculaires graves, en raison des modifications hémodynamiques et électrophysiologiques.
- o les sujets atteints d'affections hépatiques et/ou rénales, en raison du risque de surdosage;

o les épileptiques, voire chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène;

le poids, notamment au début du traitement par LOXAPAC, 4 et 12 semaines après l'instauration du traitement puis tous les 3 mois.

les lipides (cholestérol total, cholestérol LDL, HDL, triglycérides), notamment au début du traitement par LOXAPAC, 12 semaines après l'instauration du traitement puis tous les 5 ans.

la pression artérielle, notamment au début du traitement par LOXAPAC, 12 semaines après l'instauration du traitement puis tous les ans.

Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été rapportés avec les médicaments antipsychotiques. Etant donné que les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque de survenue de TEV doivent être identifiés avant et au cours du traitement et des mesures préventives doivent être prises le cas échéant.

Affections hépatiques et/ou rénales

La loxapine doit être utilisée avec précaution chez:

- ~~o le sujet âgé, en raison d'une plus grande sensibilité à la sédation et à l'hypotension orthostatique;~~
- ~~o les sujets atteints de certaines affections cardio-vasculaires graves, en raison des modifications hémodynamiques et électrophysiologiques;~~

les sujets atteints d'affections hépatiques et/ou rénales, en raison du risque de surdosage.

Ce médicament contient 75,04 g de propylène glycol dans 100 ml équivalent à 257 mg/kg par jour à la dose maximale de 600 mg de loxapine par jour chez l'adulte (pour un poids moyen de 70 kg).

Une surveillance médicale est requise chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou de troubles de la fonction hépatique car divers effets indésirables attribués au propylène glycol ont été rapportés tels qu'un dysfonctionnement rénal (nécrose tubulaire aiguë), une insuffisance rénale aiguë et une dysfonction hépatique.

o les sujets parkinsoniens;

o les sujets atteints de glaucome et les malades susceptibles de présenter une rétention urinaire du fait des propriétés anticholinergiques de la loxapine.

Dans les traitements prolongés, une toxicité oculaire ne peut être exclue; on doit rester attentif à l'apparition de rétinopathies pigmentaires et de pigmentation lenticulaire.

Lors de l'utilisation de loxapine par voie I.M. en association avec d'autres dépresseurs du système nerveux central (dont benzodiazépines), une surveillance accrue doit être apportée aux fonctions cardiaque et respiratoire.

Crises d'épilepsies/convulsions

Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant de la loxapine.

La loxapine doit être utilisée avec précaution chez les patients traités par des médicaments antiépileptiques les épileptiques, voire chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène (voir rubrique 4.5).

Maladie de Parkinson

La loxapine doit être utilisée avec précaution chez les sujets parkinsoniens (voir rubrique 4.5).

~~o les sujets atteints de glaucome et les malades susceptibles de présenter une rétention urinaire du fait des propriétés anticholinergiques de la loxapine.~~

~~Dans les traitements prolongés, une toxicité oculaire ne peut être exclue; on doit rester attentif à l'apparition de rétinopathies pigmentaires et de pigmentation lenticulaire.~~

~~Lors de l'utilisation de loxapine par voie I.M. en association avec d'autres dépresseurs du système nerveux central (dont benzodiazépines), une surveillance accrue doit être apportée aux fonctions cardiaque et respiratoire.~~

Sujets âgés

La loxapine doit être utilisée avec précaution chez le sujet âgé, en raison d'une plus grande sensibilité à la sédation et à l'hypotension orthostatique.

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

Patients âgés souffrant de psychose liée à une démence

Les données sont limitées sur l'utilisation de LOXAPAC chez les patients âgés, y compris chez ceux souffrant de psychose liée à une démence. Néanmoins, des études cliniques menées avec des médicaments antipsychotiques tant atypiques que conventionnels ont démontré que les patients souffrant de psychose liée à une démence présentent un risque accru de décès, comparé à celui des patients sous placebo. LOXAPAC n'est pas indiqué dans le traitement des patients souffrant de psychose liée à une démence.

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été réalisée chez des sujets de moins de 15 ans.

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

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Présence de propylène glycol

Ce médicament contient 75,04 g de propylène glycol dans 100 ml équivalent à 257 mg/kg par jour à la dose maximale de 600 mg de loxapine par jour chez l'adulte (pour un poids moyen de 70 kg).

Le propylène glycol peut provoquer des symptômes semblables à ceux provoqués par l'alcool.

L'absorption d'alcool est fortement déconseillée pendant le traitement.

Une surveillance médicale est requise chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou de troubles de la fonction hépatique car divers effets indésirables attribués au propylène glycol ont été rapportés tels qu'un dysfonctionnement rénal (nécrose tubulaire aiguë), une insuffisance rénale aiguë et une dysfonction hépatique.

Associations contre-indiquées

+ Agonistes dopaminergiques sauf lévodopa (amantadine, bromocriptine, lisuride, pergolide, piribédil, ropinirole, cabergoline, pramiprexole, apomorphine) en dehors du cas du patient parkinsonien

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

En cas de syndrome extrapyramidal induit par le neuroleptique, ne pas traiter par agoniste dopaminergique mais utiliser un anticholinergique.

Associations déconseillées

+ Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des neuroleptiques.

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

+ Lévodopa

Antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques.

Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.

+ Agonistes dopaminergiques sauf lévodopa (amantadine, bromocriptine, lisuride, pergolide, piribédil, ropinirole, cabergoline, pramipexole, apomorphine) chez le patient parkinsonien.

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

Même si le propylène glycol n'a pas démontré de toxicité pour la reproduction ou le développement chez les animaux ou les humains, il peut atteindre le fœtus et a été observé dans le lait. En conséquence, l'administration de propylène glycol aux patientes enceintes ou allaitantes doit être considérée au cas par cas.

Associations contre-indiquées

+ Agonistes dopaminergiques sauf lévodopa (amantadine, bromocriptine, lisuride, pergolide, piribédil, ropinirole, cabergoline, pramiprexole, apomorphine) en dehors du cas du patient parkinsonien

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

En cas de syndrome extrapyramidal induit par le neuroleptique, ne pas traiter par agoniste dopaminergique mais utiliser un anticholinergique.

Associations déconseillées

+ Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des neuroleptiques.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines (voir rubrique 4.7).

+ Lévodopa

Antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques.

Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.

+ Agonistes dopaminergiques sauf lévodopa (amantadine, bromocriptine, lisuride, pergolide, piribédil, ropinirole, cabergoline, pramipexole, apomorphine) chez le patient parkinsonien.

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

L'agoniste dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez les parkinsoniens traités par agonistes dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (l'arrêt brutal des dopaminergiques expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).

Associations à prendre en compte

+ Antihypertenseurs (tous)

Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majoré (effet additif).

L'agoniste dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez les parkinsoniens traités par agonistes dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (l'arrêt brutal des dopaminergiques expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).

+ Médicaments abaissant le seuil épileptogène

La prudence est recommandée en cas d'association de la loxapine avec d'autres médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène, par exemple les phénothiazines ou les butyrophénones, la chloroquine, la clozapine, les antidépresseurs tricycliques ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), le tramadol, la méfloquine.

+ Oxybate de sodium

Majoration de la dépression centrale.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines (voir rubrique 4.7).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Lithium

Risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium.

Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

Associations à prendre en compte

+ Antihypertenseurs (tous)

Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majoré (effet additif).

+ Autres dépresseurs du système nerveux central:

Dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution); ; barbituriques ; benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines; antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine); ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; autres : baclofène, pizotifène, thalidomide.

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

+ Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (carvédilol, métoprolol, bisoprolol)

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

+ Adrénaline

L'administration concomitante de la loxapine avec l'adrénaline peut aggraver l'hypotension (voir rubrique 4.4).

+ Autres dépresseurs du système nerveux central:

Opiïdes/Dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution); ; barbituriques ; benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines (exemple : méprobamate) ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, **paroxétine**, trimipramine); ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; autres : baclofène, pizotifène, thalidomide.

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines (voir rubrique 4.7).

Risque important d'akinésie colique, avec constipation sévère en association avec les opioïdes/dérivés morphiniques.

+ Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (carvédilol, métoprolol, bisoprolol)

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

+ Aripiprazole

Risque de moindre efficacité, notamment de l'aripiprazole, suite à l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques par la loxapine.

+ Dapoxétine

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

+ Autres médicaments atropiniques

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

+ Anticholinestérasiques

Risque de moindre efficacité de l'anticholinestérasique par antagonisme des récepteurs de l'acétylcholine par la loxapine.

+ Inhibiteurs/Inducteurs du CYP450, inhibiteurs du CYP1A2

La loxapine est un substrat pour plusieurs isozymes du CYP450 (voir rubrique 5.2). Par conséquent, le risque d'interactions métaboliques causées par un effet sur une isoforme donnée est limité. La prudence s'impose chez les patients recevant un traitement concomitant avec d'autres médicaments qui sont soit des inhibiteurs, soit des inducteurs de ces enzymes, en particulier si le médicament concomitant est connu pour inhiber ou induire plusieurs des enzymes impliquées dans le métabolisme de la loxapine. De tels médicaments peuvent modifier l'efficacité et la sécurité de LOXAPAC de manière irrégulière. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP1A2 (par exemple, fluvoxamine, ciprofloxacine, énoxacine, propranolol et rofécoxib) doit être évitée, si possible.

+ Orlistat

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

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.

Les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

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 données cliniques, bien que limitées, ne vont pas dans le sens d'une augmentation d'un risque malformatif.

En conséquence, en raison du bénéfice maternel attendu, l'utilisation de loxapine est envisageable au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. Si le traitement est poursuivi en fin de grossesse, en particulier à fortes doses, la surveillance du nouveau-né tiendra compte du profil d'effets indésirables de la molécule. En effet, bien qu'aucun cas n'ait été décrit, le nouveau-né pourrait, en théorie, présenter notamment des signes atropiniques (tachycardie, hyperexcitabilité, retard à l'émission de méconium, distension abdominale), des signes extrapyramidaux (hypertonie, trémulations), et une sédation (voir rubrique 4.8).

Allaitement

L'innocuité durant l'allaitement n'a pas été établie.

Bien que les données animales n'aient pas mis en évidence d'effet tératogène, des signes de retard du développement et une augmentation du nombre de décès après exposition in utero à la loxapine ont été observés chez l'animal (voir rubrique 5.3).

Les données cliniques, bien que limitées, ne vont pas dans le sens d'une augmentation d'un risque malformatif.

En conséquence, en raison du bénéfice maternel attendu, l'utilisation de loxapine est envisageable au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. Si le traitement est poursuivi en fin de grossesse, en particulier à fortes doses, la surveillance du nouveau-né tiendra compte du profil d'effets indésirables de la molécule. En effet, bien qu'aucun cas n'ait été décrit, le nouveau-né pourrait, en théorie, présenter notamment Les nouveau-nés exposés de façon répétée à des antipsychotiques au cours du troisième trimestre de la grossesse présentent un risque d'effets indésirables incluant des signes atropiniques (tachycardie, hyperexcitabilité, retard à l'émission de méconium, distension abdominale), des signes extrapyramidaux (hypertonie, trémulations), et une sédation (voir rubrique 4.8).

Ce médicament contient du propylène glycol et peut atteindre le fœtus. Un risque pour le fœtus ne peut être exclu (voir rubrique 4.4).

En conséquence, la loxapine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si l'éventuel bénéfice justifie le risque potentiel pour le fœtus. Si un traitement est nécessaire en fin de grossesse, la surveillance du nouveau-né devra tenir compte du profil d'effets indésirables de la molécule.

Allaitement

L'innocuité de la loxapine durant l'allaitement n'a pas été établie.

Ce médicament contient du propylène glycol et a été observé dans le lait (voir rubrique 4.4).

Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise quant à l'arrêt de l'allaitement ou à l'arrêt/abstention du

traitement par LOXAPAC solution buvable en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée spécifique de l'effet de la loxapine sur la fécondité chez l'homme n'est disponible, mais il est connu qu'un traitement de longue durée par des antipsychotiques peut entraîner une perte de la libido et une aménorrhée. Des effets sur la reproduction ont été observés chez des rats femelles (voir rubrique 5.3).

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 ou les utilisateurs de machines sur les risques de somnolence liés à l'emploi de ce médicament.

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 ou les utilisateurs de machines sur les risques de somnolence liés à l'emploi de ce médicament.

L'altération de la vigilance peut être dangereuses pour la conduite et l'utilisation de machines, notamment en cas d'association avec l'alcool, l'oxbate de sodium ou des dépresseurs du système nerveux central (voir rubrique 4.5).

4.8 Effets indésirables

Système nerveux central

- Sédation.
- Dyskinésies précoces (torticolis spasmodique, crises oculogyres, trismus...).
- Syndrome extrapyramidal cédant partiellement aux antiparkinsoniens anticholinergiques.
- Dyskinésies tardives survenant lors de cures prolongées. Les antiparkinsoniens sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation.
- Syndrome malin des neuroleptiques (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

~~Système nerveux central~~

- ~~• Sédation.~~
- ~~• Dyskinésies précoces (torticolis spasmodique, crises oculogyres, trismus...).~~
- ~~• Syndrome extrapyramidal cédant partiellement aux antiparkinsoniens anticholinergiques.~~
- ~~• Dyskinésies tardives survenant lors de cures prolongées. Les antiparkinsoniens sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation.~~
- ~~• Syndrome malin des neuroleptiques (voir rubrique 4.4).~~

- Convulsions

Troubles végétatifs

- Hypotension orthostatique, rares cas de modification du rythme cardiaque.
- Effets anticholinergiques à type de sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation, risque de rétention urinaire.

Troubles endocriniens et métaboliques

- Impuissance, frigidité.
- Hyperprolactinémie: aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie.
- Prise de poids ou perte de poids.

Autres troubles observés

- Asthénie, réactions allergiques.
- Dans les traitements prolongés, possibilité de rétinopathies pigmentaires et de pigmentation lenticulaire.
- Exceptionnellement : agranulocytose, leucopénie, thrombopénie.
- Anomalies du bilan hépatique.

- Convulsions

Troubles végétatifs

- Hypotension orthostatique, rares cas de modification du rythme cardiaque.
- Effets anticholinergiques à type de sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation, risque de rétention urinaire.

Troubles endocriniens et métaboliques

- Impuissance, frigidité.
- Hyperprolactinémie: aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie.
- Prise de poids ou perte de poids.

Autres troubles observés

- Asthénie, réactions allergiques.
- Dans les traitements prolongés, possibilité de rétinopathies pigmentaires et de pigmentation lenticulaire.
- Exceptionnellement : agranulocytose, leucopénie, thrombopénie.
- Anomalies du bilan hépatique.

Le tableau ci-dessous liste les effets indésirables signalés spontanément et lors des essais cliniques. Les effets indésirables ont été classés par système-organe. La fréquence de survenue de ces effets indésirables est indéterminée.

Tableau des effets indésirables :

| Système-organe (classification MedDRA) | Effets indésirables |
|--|---------------------|
|--|---------------------|

| | |
|---|---|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Agranulocytose Leucopénie Thrombopénie |
| Affections cardiaques | Modifications du rythme cardiaque |
| Affections endocriniennes | Hyperprolactinémie (aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie) Prise de poids Perte de poids |
| Affections oculaires | Trouble de l'accommodation (effet anticholinergique) Rétinopathie pigmentaire (voir rubrique 4.4) Pigmentation lenticulaire (voir rubrique 4.4) |
| Affections gastro-intestinales | Sécheresse de la bouche (effet anticholinergique) Constipation (effet anticholinergique) Iléus paralytique (effet anticholinergique) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Asthénie |
| Affections du système immunitaire | Réactions allergiques |
| Investigations | Anomalies du bilan hépatique |
| Affections du système nerveux | Sédation Dyskinésie précoce |

| | |
|---|--|
| | <p>Torticolis spasmodique</p> <p>Crises oculogyres</p> <p>Trismus</p> <p>Dyskinésie tardive (voir rubrique 4.4)</p> <p>Syndrome extrapyramidal (voir rubrique 4.4)</p> <p>Syndrome malin des neuroleptiques (voir rubrique 4.4)</p> <p>Convulsions</p> |
| Affections du rein et des voies urinaires | Rétention urinaire |
| Affections des organes de reproduction et du sein | <p>Impuissance</p> <p>Frigidité</p> |
| Affections vasculaires | <p>Troubles thromboemboliques (voir rubrique 4.4)</p> <p>Hypotension orthostatique</p> |

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de signe spécifique du surdosage à la loxapine.

Aucun antidote spécifique connu.

Traitement symptomatique en milieu spécialisé.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

4.9 Surdosage

~~Il n'existe pas~~ En cas de signe spécifique du surdosage à la loxapine, les manifestations cliniques peuvent être variables et se traduire par une somnolence, un coma, une hypotension sévère et une dépression respiratoire.

Aucun antidote spécifique connu.

Traitement symptomatique en milieu spécialisé.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La loxapine est rapidement absorbée. Le pic plasmatique est atteint environ 1h30 après la prise du produit.

Après résorption digestive il existe, lors du premier passage, un captage hépatique qui la transforme rapidement pour les 2/3 en métabolites hydroxylés en 7 et 8 possédant les mêmes propriétés, ainsi qu'en déméthyl-loxapine, elle-même hydroxylée en 7 et 8.

Absorption

La loxapine est rapidement absorbée. Le pic plasmatique est atteint environ 1h30 après la prise du produit.

Après résorption digestive il existe, lors du premier passage, un captage hépatique qui la transforme rapidement pour les 2/3 en métabolites hydroxylés en 7 et 8 possédant les mêmes propriétés, ainsi qu'en déméthyl-loxapine, elle-même hydroxylée en 7 et 8.

Métabolisme

La loxapine est abondamment métabolisée dans le foie, avec formation de métabolites multiples. La principale voie métabolique comprend une hydroxylation pour former la 8-hydroxy-loxapine et la 7-hydroxy-loxapine, une N-oxydation pour former la loxapine N-oxyde et une déméthylation pour former l'amoxapine. Pour LOXAPAC, l'ordre d'apparition des métabolites observés chez l'homme (sur la base d'une exposition systémique) était le suivant : 8-hydroxy-loxapine >> loxapine N-oxyde > 7-hydroxy-loxapine > amoxapine, avec des taux plasmatiques de 8-hydroxy-loxapine similaires à ceux du composé parent. La 8-hydroxy-loxapine ne présente pas d'activité pharmacologique au niveau du récepteur D2, alors que le métabolite mineur, la 7-hydroxy-loxapine, a une forte affinité pour les récepteurs D2.

La loxapine est un substrat pour plusieurs isozymes du CYP450 ; des études in vitro ont démontré que la 7-hydroxy-loxapine est formée principalement par les CYP 3A4 et 2D6, la 8-hydroxy-loxapine est surtout formée par le CYP1A2, l'amoxapine est essentiellement formée par les CYP3A4, 2C19 et 2C8 et la loxapine N-oxyde par les MOF.

Le potentiel de loxapine et de ses métabolites (amoxapine, 7-OH-loxapine, 8-OH-loxapine et loxapine-N-oxide) à inhiber le CYP450 a été étudié in vitro pour CYPs1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, et 3A4. Aucune inhibition significative n'a été observée. Les études in vitro montrent que la loxapine et le 8-OH-loxapine ne sont pas des inducteurs des enzymes CYP1A2, 2B6 ou 3A4 à des concentrations cliniquement pertinentes. En outre, les études in vitro indiquent que la loxapine et le 7-OH loxapine ne sont pas des inhibiteurs de l'UGT1A1, 1A3, 1A4, 2B7 et 2B15.

Sa demi-vie biologique est de l'ordre de 8 heures et son élimination se fait à 70 % par voie rénale, essentiellement sous forme de métabolites conjugués.

Elimination

Sa demi-vie biologique est de l'ordre de 8 heures et son élimination se fait à 70 % par voie rénale, essentiellement sous forme de métabolites conjugués.

5.3 Données de sécurité préclinique

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

~~Sans objet.~~

Les données de sécurité non cliniques issues des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, hormis des modifications au niveau des tissus de reproduction, liées à la pharmacologie étendue de la loxapine. Des modifications similaires, par exemple une gynécomastie, sont connues chez l'être humain, mais seulement après une administration de longue durée de médicaments induisant une hyperprolactinémie.

Chez les rats femelles, une altération de la reproduction a été observée en raison d'un diestrus persistant après un traitement par voie orale par la loxapine. Des études du développement embryonnaire et foetal, ainsi que périnatal, ont mis en évidence des signes de retard du développement (faibles poids, retard d'ossification, hydronéphrose, hydro-uretère et/ou distension du pelvis rénal avec absence de papilles rénales ou réduction de leur nombre), ainsi qu'une augmentation du nombre des décès périnataux et néonataux dans les progénitures de rats femelles traitées à mi-gestation par des doses orales inférieures à la dose maximale recommandée chez l'homme pour LOXAPAC en mg/m² (voir rubrique 4.6).