

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrNITOMAN^{MD}
Comprimés de tétrabénazine
25 mg

Agent de déplétion des monoamines

Bausch Health, Canada Inc.
2150, boulevard St-Elzéar Ouest
Laval (Québec)
H7L 4A8
Canada

Date de révision :
1 octobre 2020

N° de contrôle : 243154

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrNITOMAN^{MD}
Comprimés de tétrabénazine
25 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les effets centraux de NITOMAN (tétrabénazine) ressemblent étroitement à ceux de la réserpine, mais ils diffèrent par une activité périphérique moindre et une durée d'action beaucoup plus courte. Chez les animaux de laboratoire, la tétrabénazine modifie le stockage vésiculaire des amines biogènes, notamment la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline; cet effet est principalement limité au cerveau. La dihydrotétrabénazine (HTBZ) semble être la principale partie active et son activité clinique dans les troubles du mouvement résulte de son effet sur le stockage des monoamines dans le cerveau. La durée d'action de la tétrabénazine varie de 16 à 24 heures.

La tétrabénazine inhibe de façon réversible le transporteur vésiculaire des monoamines de type 2 chez l'humain (VMAT2) ($K_i \approx 100$ nM), entraînant un recaptage diminué des monoamines dans les vésicules synaptiques et une déplétion des quantités de monoamines. Le VMAT2 humain est aussi inhibé par la HTBZ, un mélange d' α -HTBZ et de β -HTBZ. Ces principaux métabolites de la tétrabénazine en circulation chez les humains présentent une affinité de liaison *in vitro* élevée envers le VMAT2 bovin.

La tétrabénazine exerce également des effets antagonistes sur la dopamine. En effet, elle déplace la ³H-spipéronne des sites de liaison striatale *in vitro* et bloque l'inhibition de la libération de la prolactine par la dopamine *in vitro* et *in vivo*.

Pharmacocinétique

La biodisponibilité de la tétrabénazine est faible et irrégulière. La tétrabénazine subit un fort métabolisme de premier passage. Des traces de tétrabénazine (sinon aucune trace) sous forme inchangée peuvent être détectées dans l'urine. Le métabolite principal, la HTBZ (un mélange d' α -HTBZ et de β -HTBZ), est formé par la réduction du groupe cétonique C2 dans la molécule de tétrabénazine. L' α -HTBZ est O-désalkylée par les enzymes du cytochrome P450, principalement la CYP2D6, avec une certaine contribution de la CYP1A2. La β -HTBZ est O-désalkylée principalement par la CYP2D6. Après l'administration par voie intraveineuse de tétrabénazine radiomarquée à des sujets humains, la radioactivité a diminué jusqu'à des taux minimaux en l'espace de 10 heures et aucune trace n'a été détectée trois jours plus tard. En 24 heures, 40 % de la radioactivité totale a été décelée dans l'urine et 2,5 %, dans les fèces. Après 48 heures, 54 % de la radioactivité totale a été excrétée.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

NITOMAN (tétrabénazine) s'est révélé efficace dans le traitement des troubles hyperkinétiques tels que la chorée de Huntington, l'hémiballisme, la chorée sénile, les tics, le syndrome de Gilles de la Tourette et la dyskinésie tardive.

La tétrabénazine *n'est pas* indiquée dans le traitement des mouvements dyskinétiques/choréïques induits par la lévodopa (*voir* MISES EN GARDE).

La tétrabénazine doit être utilisée par des médecins expérimentés dans le traitement des troubles hyperkinétiques ou du moins en consultation avec ces médecins.

CONTRE-INDICATIONS

NITOMAN (tétrabénazine) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité connue à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation (*voir* PRÉCAUTIONS, Généralités; RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES, Composition);
- Patients activement suicidaires ou patients présentant des épisodes de dépression clinique non traités ou mal traités (*voir* MISES EN GARDE);
- Patients ayant des antécédents de dépression, y compris ceux traités de façon satisfaisante pour un épisode actuel de dépression. NITOMAN ne doit pas être utilisé chez ces patients à moins qu'ils ne soient sous les soins supervisés d'un psychiatre expérimenté dans le trouble dont ils souffrent et la pharmacologie de la tétrabénazine;
- Traitement par un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO). Il faut attendre au moins 14 jours entre l'arrêt de l'IMAO et l'instauration du traitement par NITOMAN, ainsi qu'entre l'arrêt de NITOMAN et l'instauration du traitement par un IMAO (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);
- Insuffisance hépatique;
- Traitement par la réserpine (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Il faut attendre au moins 20 jours entre l'arrêt du traitement par la réserpine et l'instauration du traitement par NITOMAN.

MISES EN GARDE

Dépression et comportements/idées suicidaires

NITOMAN (tétrabénazine) peut faire augmenter le risque de dépression et de comportements/d'idées suicidaires. Au moment d'envisager un traitement par NITOMAN, il faut sopeser les risques de dépression et de comportements/d'idées suicidaires par rapport au besoin clinique de recourir à ce traitement. Le traitement doit s'accompagner d'une

surveillance étroite des patients pour déceler l'apparition ou l'aggravation d'une dépression, les comportements/idées suicidaires ou les changements inhabituels du comportement. Il faut informer les patients, les personnes soignantes et les familles du risque de dépression et de comportements/d'idées suicidaires et leur recommander d'aviser sans tarder le médecin traitant de comportements préoccupants.

Il faut faire preuve d'une prudence particulière lorsque l'on traite des patients ayant des antécédents de dépression, d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide. NITOMAN est contre-indiqué chez les patients activement suicidaires et chez les patients souffrant d'une dépression dont le traitement est inadéquat ou inexistant. NITOMAN est aussi contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de dépression, y compris les patients traités de façon satisfaisante pour un épisode actuel de dépression, à moins que les patients ne soient sous les soins supervisés d'un psychiatre expérimenté dans le trouble dont ils souffrent et la pharmacologie de la tétrabénazine (voir CONTRE-INDICATIONS).

La dépression ainsi que les comportements et idées suicidaires sont des manifestations connues de la chorée de Huntington. Lors d'un essai de 12 semaines contrôlé par placebo et mené à double insu chez des patients atteints de chorée associée à la maladie de Huntington, une dépression ou l'aggravation d'une dépression préexistante a été signalée comme effet indésirable chez 10 des 54 patients (19 %) traités par NITOMAN, alors qu'aucun cas n'a été signalé chez les 30 patients du groupe placebo. Lors de deux études en mode ouvert, des patients ont été traités par NITOMAN pendant une période allant jusqu'à 48 semaines ou jusqu'à 80 semaines (n = 45 pour le traitement ayant duré jusqu'à 80 semaines), et le taux de dépression/d'aggravation d'une dépression a été de 35 %. Parmi tous les patients atteints de chorée associée à la maladie de Huntington (n = 187), 1 patient s'est suicidé, 1 patient a fait une tentative de suicide et 6 patients ont présenté des idées suicidaires.

Au moment d'envisager un traitement par NITOMAN, il faut soupeser le risque accru de dépression, d'aggravation d'une dépression et de comportements/d'idées suicidaires par rapport au besoin de recourir à ce traitement. Il faut surveiller l'apparition ou l'aggravation d'une dépression ou de comportements/d'idées suicidaires chez tous les patients recevant NITOMAN pour le traitement de troubles hyperkinétiques. Si la dépression ou les comportements/idées suicidaires ne disparaissent pas, il faut envisager d'interrompre le traitement par NITOMAN. On ne dispose d'aucune donnée sur l'efficacité et l'innocuité du traitement par les antidépresseurs de la dépression causée par NITOMAN.

Les patients, les personnes soignantes et les familles doivent être informés des risques de dépression, d'aggravation d'une dépression préexistante et de comportements/d'idées suicidaires associés au traitement par NITOMAN, et doivent être avisés de signaler sans tarder tout comportement inquiétant au médecin traitant. Les patients qui ont des idées suicidaires doivent être évalués immédiatement.

Métabolisme par la CYP2D6

Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que les principaux métabolites actifs de la tétrabénazine, l' α -HTBZ et le β -HTBZ, sont des substrats de l'isoenzyme CYP2D6. Les paramètres pharmacocinétiques de la tétrabénazine et de ses métabolites chez les sujets qui n'expriment pas la CYP2D6 (métaboliseurs lents), qui est l'enzyme responsable du métabolisme du médicament, n'ont pas été évalués de façon systématique, mais il est probable que l'exposition à l' α -HTBZ et à la β -HTBZ serait accrue chez ces sujets par comparaison avec ceux qui expriment cette enzyme (métaboliseurs rapides), avec des augmentations de l'exposition (surface sous la courbe [SSC]) similaires aux augmentations observées

chez les patients prenant des inhibiteurs puissants de la CYP2D6 (approximativement 3,4 et 9,6 fois, respectivement) (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Par conséquent, le fait que le patient soit un métaboliseur lent ou rapide et l'utilisation concomitante de médicaments qui inhibent fortement la CYP2D6 pourraient influencer la dose nécessaire.

Le traitement doit être instauré à une faible dose chez tous les patients, puis la dose doit être augmentée lentement en fonction de la tolérance et de la réponse au traitement de chaque patient. Le traitement doit être réévalué périodiquement en tenant compte de l'affection sous-jacente du patient et de la prise concomitante d'autres médicaments (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Aggravation clinique et effets indésirables

La chorée de Huntington est une maladie évolutive qui se caractérise par des changements, au fil du temps, de l'humeur, de la cognition, de la motricité (chorée, rigidité) et des capacités fonctionnelles. Lors d'un essai contrôlé de 12 semaines, il a été montré que NITOMAN causait également une légère aggravation des symptômes associés à l'humeur, à la cognition, à la rigidité et aux capacités fonctionnelles. On ne sait pas si ces effets persistent, disparaissent ou s'aggravent avec la poursuite du traitement.

Les prescripteurs doivent réévaluer périodiquement le bien-fondé du recours à NITOMAN en évaluant les effets du traitement sur la chorée et ses effets indésirables possibles, notamment la dépression et les comportements/idées suicidaires, le déclin cognitif, le parkinsonisme, la dysphagie, la sédation/somnolence, l'acathisie, l'instabilité psychomotrice et l'invalidité.

Parkinsonisme

NITOMAN peut induire des symptômes de parkinsonisme, lesquels sont observés plus souvent chez les personnes âgées et à des doses relativement faibles. Si un patient manifeste ce genre de symptômes au cours du traitement par NITOMAN, une réduction de la dose doit être envisagée; chez certains patients, l'abandon du traitement peut se révéler nécessaire.

Les mouvements dyskinétiques/choréiques induits par la lévodopa doivent être traités par une réduction de la dose de lévodopa et non par l'administration de NITOMAN, étant donné que ce dernier exacerbe les symptômes parkinsoniens.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN), une maladie rare qui se manifeste par un ensemble de symptômes potentiellement mortels, a été observé lors d'un traitement d'association avec des médicaments qui réduisent la transmission dopaminergique, dont la tétrabénazine. Les manifestations cliniques du SMN comprennent hyperpyrexie, rigidité musculaire, altération de l'état mental et signes probants d'instabilité du système nerveux autonome (pouls irrégulier ou tension artérielle instable, tachycardie, diaphorèse et dysrythmie cardiaque). Les autres signes peuvent inclure un taux élevé de créatine-phosphokinase, la myoglobulinurie, la rhabdomyolyse et une insuffisance rénale aiguë.

L'évaluation diagnostique des patients atteints de ce syndrome est complexe. Pour parvenir à ce diagnostic, il importe d'exclure les cas où le dossier clinique comporte à la fois un problème médical grave (p. ex., pneumonie, infection générale) et des signes et symptômes extrapyramidaux (SEP) non traités ou mal traités. Parmi les autres facteurs importants à considérer lors du diagnostic différentiel, citons le syndrome anticholinergique central, le coup de chaleur, la fièvre médicamenteuse et toute

pathologie primaire du système nerveux central.

La prise en charge du SMN doit comprendre 1) l'arrêt immédiat de la tétrabénazine ainsi que l'abandon des autres médicaments non essentiels au traitement concomitant, 2) le traitement symptomatique intensif et la surveillance médicale et 3) le traitement de tous problèmes médicaux concomitants graves pour lesquels il existe des traitements spécifiques. Il n'existe aucun consensus au sujet d'une pharmacothérapie spécifique du SMN.

Si le patient a besoin d'un traitement par la tétrabénazine après s'être rétabli du SMN, il faut envisager avec prudence une réinstauration du traitement et amorcer une augmentation lente de la dose si nécessaire. Étant donné que des cas de récurrence du SMN à la reprise du traitement ont déjà été signalés, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Acathisie, instabilité psychomotrice et agitation

NITOMAN peut faire augmenter le risque d'acathisie, d'instabilité psychomotrice et d'agitation.

Lors d'un essai de 12 semaines contrôlé par placebo et mené à double insu chez des patients atteints de chorée associée à la maladie de Huntington, l'acathisie a été observée chez 10 patients (19 %) traités par NITOMAN et aucun (0 %) des patients recevant le placebo. Lors d'un essai ouvert de 80 semaines, l'acathisie a été observée chez 20 % des patients traités par NITOMAN. Cependant, aucun cas d'acathisie n'a été observé dans le cadre d'un essai ouvert de 48 semaines. L'état des patients traités par NITOMAN doit être surveillé afin de détecter la présence d'acathisie.

Les signes et symptômes d'instabilité psychomotrice et d'agitation doivent également être surveillés chez les patients traités par NITOMAN, car ils peuvent indiquer l'apparition d'une acathisie. Si un patient manifeste une acathisie, la dose de NITOMAN doit être réduite. Il peut toutefois s'avérer nécessaire d'arrêter le traitement chez certains patients.

Sédation et somnolence

La sédation est l'effet indésirable de NITOMAN limitant la dose le plus fréquent. Les patients ne doivent pas effectuer de tâches nécessitant leur vigilance, telles que conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines dangereuses, tant qu'ils n'ont pas commencé le traitement d'entretien et qu'ils ne savent pas quels effets le médicament a sur eux.

Populations particulières

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh), les concentrations plasmatiques de tétrabénazine étaient similaires ou supérieures aux concentrations de l' α -HTBZ, ce qui reflète le métabolisme considérablement diminué de la tétrabénazine par rapport à celui de l' α -HTBZ. De plus, la C_{\max} de tétrabénazine s'est accrue de 7 à 190 fois comparativement aux concentrations maximales décelables chez des sujets ayant une fonction hépatique normale. Une augmentation des T_{\max} et des demi-vies d'élimination des métabolites α -HTBZ et β -HTBZ a été observée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. L'exposition à l' α -HTBZ et à la β -HTBZ a été chez les patients atteints d'insuffisance hépatique d'environ 30 à 39 % supérieure à celle notée chez les patients témoins appariés selon l'âge. Les effets de cette exposition accrue à la tétrabénazine et à ses métabolites actifs sur l'innocuité et l'efficacité sont inconnus. Il est donc impossible d'ajuster la dose de NITOMAN dans les cas d'insuffisance

hépatique afin d'assurer une administration sans danger. Par conséquent, la tétrabénazine est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

Métaboliseurs lents de la CYP2D6

Voir MISES EN GARDE, Métabolisme par la CYP2D6; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières.

Femmes enceintes

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée sur l'emploi de NITOMAN chez les femmes enceintes qui nous permette de connaître les risques d'effets néfastes du médicament sur le développement. Des études menées chez l'animal ont montré que la tétrabénazine et l'un des principaux métabolites de la tétrabénazine chez l'humain avaient des effets toxiques sur la reproduction à des doses pertinentes du point de vue clinique. Le risque potentiel chez l'humain est inconnu. Par conséquent, l'emploi de NITOMAN n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent aucun moyen de contraception.

La tétrabénazine n'a pas exercé d'effets nets sur le développement embryofœtal lorsqu'elle a été administrée à des rates gravides, tout au long de la période d'organogenèse, à des doses orales allant jusqu'à 30 mg/kg/jour (ou trois fois la dose maximale recommandée chez l'humain de 100 mg/jour, en mg/m²). L'administration par voie orale de l'un des principaux métabolites de la tétrabénazine chez l'humain, la 9-desméthyl-β-DHTBZ (à 8, à 15 et à 40 mg/kg/jour), à des rates gravides pendant toute la période d'organogenèse a fait augmenter le taux de mortalité embryofœtal aux doses de 15 et de 40 mg/kg/jour et entraîné une réduction du poids des fœtus à la dose de 40 mg/kg/jour, tout en s'avérant également toxique pour la mère. La tétrabénazine n'a pas non plus exercé d'effets nets sur le développement embryofœtal lorsqu'elle a été administrée à des lapines gravides, tout au long de l'organogenèse, à des doses orales allant jusqu'à 60 mg/kg/jour (ou 12 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, en mg/m²).

Lorsque la tétrabénazine a été administrée à des rates (aux doses de 5, de 15 et de 30 mg/kg/jour), du début de l'organogenèse jusqu'à la fin de la période de lactation, on a observé une augmentation de la mortinatalité et de la mortalité postnatale des rejetons aux doses de 15 et de 30 mg/kg/jour, ainsi qu'une maturation retardée des petits à toutes les doses. La dose sans effet au chapitre de la mortinatalité et de la mortalité postnatale était de 0,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, en mg/m². Avec l'administration par voie orale de 9-desméthyl-β-DHTBZ (à 8, à 15 et à 40 mg/kg/jour) à des rates du début de l'organogenèse jusqu'à la fin de la période de lactation, des augmentations de la durée de la gestation, du taux de mortalité *in utero* et du taux de mortalité postnatale des rejetons (40 mg/kg/jour), des diminutions du poids des rejetons (40 mg/kg/jour) et des déficits neurocomportementaux (hyperactivité et troubles de l'apprentissage et de la mémoire) et reproductifs (réduction de la taille des portées) (15 et 40 mg/kg/jour) ont été observés. Des effets toxiques sur les mères ont été observés à la dose la plus élevée. La dose qui n'a eu aucun effet toxique sur le développement chez le rat (8 mg/kg/jour) a été associée à des expositions plasmatiques (SSC) de 9-desméthyl-β-DHTBZ chez les rates gravides inférieures à celles que l'on observe à la dose maximale recommandée chez l'humain.

Femmes qui allaitent

Les données limitées indiquent que NITOMAN est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, l'utilisation de NITOMAN doit être évitée chez les mères qui allaitent.

Enfants (< 18 ans)

Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Personnes âgées (> 65 ans)

Les paramètres pharmacocinétiques de la tétrabénazine et de ses principaux métabolites n'ont pas été évalués de façon systématique chez les personnes âgées (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

PRÉCAUTIONS

Généralités

NITOMAN contient du lactose. Les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament (voir CONTRE-INDICATIONS; RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES, Composition).

Allongement de la prolongation QT

Lors d'un essai croisé, contrôlé par placebo et mené avec répartition aléatoire auprès d'adultes volontaires en santé (n = 51), l'augmentation maximale de chaque intervalle QTc, appariée dans le temps et corrigée par rapport au placebo, a été de 7,7 msec (IC à 90 % : 5,0-10,4) après l'administration d'une seule dose orale de 50 mg de tétrabénazine, et de 12,5 msec (IC à 90 % : 9,7-15,3) après l'administration d'une dose de 400 mg de moxifloxacine. L'effet de la tétrabénazine sur l'intervalle QTc dans des conditions d'exposition maximale, notamment en présence d'inhibiteurs puissants de la CYP2D6 (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES), n'a pas été évalué dans le cadre d'une étude exhaustive sur l'intervalle QT.

De nombreux médicaments causant un allongement de l'intervalle QT/QTc ont entraîné une augmentation du risque d'arythmie ventriculaire, y compris de torsades de pointes. En général, le risque de torsades de pointes augmente en fonction de l'ampleur de l'allongement de l'intervalle QT/QTc produit par le médicament.

L'administration de NITOMAN doit être évitée chez les patients exposés à un risque accru d'épisodes d'arythmie, tels que les patients ayant des antécédents d'arythmies cardiaques, les patients présentant un syndrome du QT long congénital, les patients atteints de troubles électrolytiques (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou de problèmes de santé causant des troubles électrolytiques (p. ex., vomissements persistants, troubles de l'alimentation) et les patients présentant une bradycardie. L'utilisation concomitante avec des médicaments allongeant l'intervalle QT, notamment, mais sans s'y limiter, les médicaments antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, thioridazine, halopéridol, ziprasidone), les antibiotiques (p. ex., moxifloxacine) et les antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide) et de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol), doit être évitée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Hypotension orthostatique

Des cas d'éourdissements orthostatiques et de syncope survenant en cours de traitement ont été signalés chez des patients traités par NITOMAN à des doses thérapeutiques et pourraient être des symptômes d'hypotension orthostatique. Les éourdissements orthostatiques ont été très fréquents chez des sujets sains ayant reçu des doses uniques de 25 ou de 50 mg de tétrabénazine et ont été signalés

dans les 1,5 à 4 heures ayant suivi la prise du médicament. Lors d'un essai de 12 semaines contrôlé par placebo et mené à double insu chez des patients atteints de chorée associée à la maladie de Huntington, des étourdissements survenus en cours de traitement ont été signalés chez 4 % des patients traités par NITOMAN, alors qu'aucun cas n'a été signalé chez les patients recevant le placebo; toutefois, la tension artérielle n'a été mesurée durant aucun de ces cas. La surveillance des signes vitaux en position debout doit être envisagée chez les patients présentant un risque d'hypotension.

Dysphagie

La dysphagie est une caractéristique de la chorée de Huntington. Toutefois, les médicaments qui réduisent la transmission dopaminergique ont été associés à un trouble de motilité de l'œsophage et à la dysphagie. Cette dernière peut être associée à une pneumonie d'aspiration. Un essai de 12 semaines contrôlé par placebo et mené à double insu et la phase de prolongation ouverte de 48 semaines qui a suivi ont été menés chez des patients atteints de chorée associée à la maladie de Huntington. Lors de ces essais, on a observé la dysphagie chez ≤ 3 % des patients traités par NITOMAN. Certains des cas de dysphagie étaient associés à une pneumonie d'aspiration. On ne sait pas si ces événements étaient liés au traitement. NITOMAN et les autres médicaments qui réduisent la transmission dopaminergique doivent être administrés avec prudence aux patients qui présentent un risque de pneumonie d'aspiration.

Hyperprolactinémie

L'administration d'une seule dose de 12,5 mg de NITOMAN à des volontaires en santé a multiplié par 4 ou 5 les concentrations sériques de prolactine, soit une augmentation statistiquement significative. Même si l'aménorrhée, la galactorrhée, la gynécomastie et l'impuissance peuvent être causées par des concentrations sériques élevées de prolactine, pour la plupart des patients, la signification clinique de ces concentrations élevées demeure inconnue. L'augmentation chronique de la concentration sérique de prolactine (non évaluée dans le cadre du programme de mise au point de la tétrabénazine) a été associée à de faibles taux d'œstrogène et à un risque accru d'ostéoporose. Si une hyperprolactinémie symptomatique est soupçonnée, des analyses de laboratoire appropriées doivent être effectuées, et il faut envisager de mettre fin au traitement par la tétrabénazine.

Puisque les expériences réalisées sur des cultures de tissus montrent *in vitro* qu'environ le tiers des cancers du sein chez l'humain sont dépendants de la prolactine, la tétrabénazine ne doit être administrée en présence d'un diagnostic de cancer du sein que si les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques possibles. Il faut également faire preuve de prudence lorsqu'on envisage l'administration de la tétrabénazine en présence de tumeurs de l'hypophyse.

Liaison aux tissus contenant de la mélanine

Étant donné que la tétrabénazine ou ses métabolites se fixent aux tissus contenant de la mélanine, ils peuvent s'accumuler dans ces tissus au fil du temps. Il est donc possible que la tétrabénazine entraîne des effets toxiques dans ces tissus après une utilisation prolongée. Les études de toxicité à long terme chez des espèces pigmentées, comme le chien, n'ont pas compris d'examen ophtalmologiques ni d'examen microscopiques de l'œil. Les données de surveillance chez l'humain sont insuffisantes pour permettre de conclure à l'absence d'effets toxiques ophtalmiques associés à l'exposition à long terme.

La pertinence clinique de la liaison de la tétrabénazine aux tissus contenant de la mélanine est

inconnue. Même s'il n'existe aucune recommandation spécifique préconisant un suivi ophtalmologique périodique, les prescripteurs doivent être conscients de la possibilité d'effets sur les yeux après une exposition à long terme au médicament.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Inhibiteurs de la CYP2D6

Des études menées *in vitro* et *in vivo* indiquent que les principaux métabolites actifs de la tétrabénazine, α -HTBZ et β -HTBZ, sont des substrats de l'isoenzyme CYP2D6. L'effet de l'inhibition de la CYP2D6 sur la pharmacocinétique de la tétrabénazine et de ses métabolites a été étudié chez 25 sujets en santé qui ont reçu une seule dose de 50 mg de tétrabénazine administrée le jour avant et le jour après l'administration de 20 mg par jour de paroxétine, un puissant inhibiteur de la CYP2D6, pendant 8 jours. On a noté pour l' α -HTBZ une augmentation de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) d'environ 45 % et une augmentation de la surface sous la courbe ($SSC_{0-\infty}$) d'environ 3,4 fois chez les sujets ayant reçu la paroxétine et la tétrabénazine, comparativement à ceux ayant reçu la tétrabénazine seule. Dans le cas de la β -HTBZ, la C_{max} et l' $SSC_{0-\infty}$ étaient accrues de 2,7 et de 9,6 fois respectivement, chez les sujets ayant reçu la paroxétine et la tétrabénazine, comparativement à la tétrabénazine seule. La demi-vie d'élimination de l' α -HTBZ et de la β -HTBZ était d'environ 14 heures en moyenne lorsque la tétrabénazine était administrée en association avec la paroxétine, comparativement à 7 heures et à 5 heures en moyenne pour l' α -HTBZ et la β -HTBZ, respectivement, lorsque la tétrabénazine était administrée seule.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'un inhibiteur de la CYP2D6 (tel que la fluoxétine, la paroxétine, la quinidine, la duloxétine, la terbinafine, l'amiodarone ou la sertraline) est ajouté au traitement d'un patient recevant déjà une dose stable de tétrabénazine; dans ce cas, une réduction de la dose de tétrabénazine peut s'avérer nécessaire (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières).

L'effet des inhibiteurs de la CYP2D6 modérés et faibles (tels que la duloxétine, la terbinafine, l'amiodarone ou la sertraline) sur la pharmacocinétique de la tétrabénazine n'a pas été évalué.

Lévodopa

La tétrabénazine exacerbe les symptômes parkinsoniens et, par conséquent, atténue l'effet de la lévodopa (*voir* MISES EN GARDE, Parkinsonisme).

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et antidépresseurs

NITOMAN est contre-indiqué chez les patients prenant des IMAO. NITOMAN ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec un IMAO en raison du risque de crise hypertensive. Il faut attendre au moins 14 jours entre l'arrêt du traitement par un IMAO et l'instauration du traitement par NITOMAN, ainsi qu'entre l'arrêt de NITOMAN et l'instauration du traitement par un IMAO (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

Une excitation centrale et possiblement une hypertension sont survenues lorsque la tétrabénazine a été ajoutée au traitement existant par la désipramine ou des IMAO.

On ne dispose pas de données sur l'innocuité et l'efficacité des antidépresseurs, notamment les

IMAO, dans le traitement de la dépression induite par la tétrabénazine (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

Agents neuroleptiques

Le risque de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) et de troubles extrapyramidaux (p. ex., parkinsonisme, acathisie) peut être augmenté lorsque NITOMAN est administré en concomitance avec des antagonistes de la dopamine ou des antipsychotiques (p. ex., halopéridol, chlorpromazine, métopropramide, olanzapine, rispéridone, etc.). Le SMN a été observé dans des cas isolés chez des patients traités par NITOMAN (*voir* MISES EN GARDE, Parkinsonisme; Syndrome malin des neuroleptiques (SMN); Acathisie, instabilité psychomotrice et agitation).

Alcool et autres dépresseurs du système nerveux central

Les patients doivent être informés que l'utilisation concomitante d'alcool ou d'autres médicaments sédatifs peut exercer des effets additifs et aggraver la sédation et la somnolence.

Réserpine

L'utilisation concomitante de tétrabénazine et de réserpine est contre-indiquée. La réserpine se fixe de façon irréversible au VMAT2 et la durée de son effet est de plusieurs jours. Par conséquent, la prudence est de rigueur lorsqu'un patient recevant de la réserpine passe à NITOMAN. Il faut attendre au moins 20 jours après l'arrêt de la réserpine avant d'amorcer le traitement par NITOMAN (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

Médicaments anti-arythmiques et autres médicaments allongeant l'intervalle QT NITOMAN entraîne un allongement de l'intervalle QTc d'environ 8 msec (*voir* PRÉCAUTIONS, Allongement de l'intervalle QT). EFFETS INDÉSIRABLES

Bien que NITOMAN ait été utilisé en contexte clinique depuis un certain nombre d'années, les essais cliniques contrôlés portant sur ce médicament sont limités. Lors d'un essai de 12 semaines contrôlé par placebo et mené à double insu chez des patients atteints de chorée associée à la maladie de Huntington, l'augmentation de la dose a été interrompue ou la dose du médicament à l'étude a été réduite chez 28 des 54 patients placés dans le groupe de traitement par NITOMAN après répartition aléatoire en raison de la survenue d'au moins un des effets indésirables suivants (par ordre décroissant de fréquence) : sédation, acathisie, parkinsonisme, dépression, anxiété, fatigue et diarrhée.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables de NITOMAN (tétrabénazine) les plus fréquemment observés au cours des essais cliniques comprennent les suivants (par ordre décroissant de fréquence) :

- Somnolence, faiblesse (sédation)
- Fatigue
- Insomnie
- Irritabilité
- Étourdissements
- Dépression
- Instabilité psychomotrice, acathisie
- Anxiété/aggravation de l'anxiété

- Nausées, vomissements, douleurs épigastriques
- Signes et symptômes de parkinsonisme

Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation

- Tremblements
- Aggravation de l'agressivité
- Pneumonie
- Hyperhidrose
- Éruption cutanée
- Écoulement de salive
- Agitation
- Confusion, désorientation
- Hypotension
- Prise de poids
- Augmentation de l'appétit

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE

Symptômes

Les signes et les symptômes de surdosage peuvent comprendre la transpiration et l'hypotension. Les signes suivants ont aussi été signalés : dystonie aiguë, crise oculogyre, nausées et vomissements, sédation, confusion, diarrhée, hallucinations, rougeurs et tremblements. Un surdosage de NITOMAN peut entraîner une augmentation de la survenue ou de la gravité des effets indésirables signalés aux doses thérapeutiques.

Prise en charge et traitement

Le traitement devrait comporter les mesures générales employées lors de la prise en charge du surdosage de n'importe quel médicament agissant sur le système nerveux central. Des mesures générales de soutien et le traitement des symptômes sont recommandés. Le rythme cardiaque et les signes vitaux du patient doivent être surveillés.

Lors de la prise en charge d'un surdosage, la possibilité que le patient ait pris plusieurs médicaments doit toujours être envisagée.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de la région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Généralités

La dose initiale doit être faible. L'ajustement posologique doit s'effectuer lentement selon la tolérance et la réponse au traitement de chaque patient. Une fois la dose stabilisée, le traitement doit être réévalué périodiquement en tenant compte de l'affection sous-jacente du patient et de la prise

concomitante d'autres médicaments.

Adultes

Chez la plupart des patients, la dose de départ recommandée est de 12,5 mg (la moitié d'un comprimé) deux ou trois fois par jour. Cette dose peut être augmentée lentement, de 12,5 mg par jour à intervalles hebdomadaires, jusqu'à l'atteinte de la dose maximale tolérée et efficace propre au patient, et elle peut être par la suite augmentée ou diminuée selon la tolérance du patient (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*). Chez certains patients, une augmentation plus lente peut s'avérer plus appropriée (*voir ci-après Populations particulières, Métaboliseurs lents de la CYP2D6 et Personnes âgées*). Dans la plupart des cas, la dose maximale tolérée sera de 25 mg trois fois par jour. Dans de très rares cas, la dose de 200 mg a été atteinte (soit la dose maximale recommandée dans certaines publications).

Si aucune amélioration n'est notée en l'espace de sept jours à la dose maximale tolérée, il est peu probable que NITOMAN ait un effet bénéfique pour le patient, que ce soit en augmentant la dose ou en prolongeant la durée du traitement.

Reprise du traitement par NITOMAN après une interruption

Après une interruption de plus de cinq jours, le traitement par NITOMAN doit être repris à la dose initiale, qui doit être de nouveau être augmentée progressivement. Après une interruption de moins de cinq jours, le traitement peut être repris à la dose d'entretien précédente, sans augmentation progressive.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

L'utilisation de NITOMAN chez les patients atteints d'une maladie hépatique est contre-indiquée (*voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE, Populations particulières*).

Métaboliseurs lents de la CYP2D6

Même si les paramètres pharmacocinétiques de la tétrabénazine et de ses métabolites chez les sujets qui n'expriment pas l'enzyme CYP2D6 (métaboliseurs lents), qui est l'enzyme responsable du métabolisme du médicament, n'ont pas été systématiquement évalués, il est probable que l'exposition à l' α -HTBZ et à la β -HTBZ serait accrue chez ces sujets comparativement à ceux qui expriment cette enzyme (métaboliseurs rapides), avec des augmentations de la $SSC_{0-\infty}$ similaires aux augmentations observées chez les patients prenant des inhibiteurs puissants de la CYP2D6 (approximativement 3,4 et 9,6 fois, respectivement; *voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*). La prudence s'impose lors de l'administration du médicament (*voir MISES EN GARDE, Métabolisme par la CYP2D6*).

Personnes âgées (> 65 ans)

Les paramètres pharmacocinétiques de la tétrabénazine et de ses principaux métabolites n'ont pas été évalués de façon systématique chez les personnes âgées. L'expérience clinique laisse supposer qu'une dose initiale et une dose d'entretien réduites doivent être administrées. Les effets indésirables s'apparentant aux symptômes parkinsoniens sont relativement fréquents chez les patients âgés et affaiblis et peuvent limiter la dose.

Enfants (< 18 ans)

Aucune étude clinique bien contrôlée n'a été menée chez les enfants. L'expérience clinique limitée laisse supposer que le traitement doit être amorcé à une dose correspondant environ à la moitié de la dose chez l'adulte. L'ajustement posologique doit s'effectuer lentement et graduellement selon la tolérance et la réponse de chaque patient.

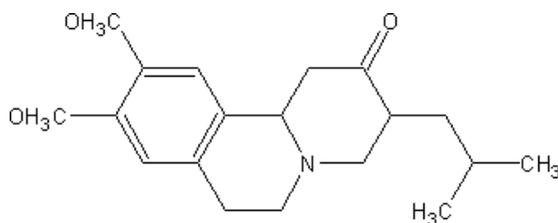
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Tétrabénazine

Nom chimique : 2-oxo-3-isobutyl-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]-quinoline

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{19}H_{27}NO_3$

Masse moléculaire : 317,43 g/mol

Propriétés physicochimiques

Description : Poudre cristalline dont la couleur varie de blanc à légèrement jaune

Composition

Chaque comprimé NITOMAN renferme 25 mg de tétrabénazine, de l'amidon de maïs, du lactose, du talc, du stéarate de magnésium et de l'oxyde de fer.

Stabilité et conservation

Les comprimés NITOMAN doivent être conservés dans un contenant hermétique, à une température de 15 à 30 °C.

PRÉSENTATION

Comprimés ronds de couleur jaune chamois, portant l'inscription CL 25 sur un côté et une seule rainure de l'autre, et renfermant 25 mg de tétrabénazine. Bouteilles de 112 comprimés.

Remarque : Cette monographie de produit ne contient pas de renseignements sur la toxicologie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Asher, SW, Aminoff, MJ. Tetrabenazine and movement disorders. *Neurology* 1981; 31:1051-4.
2. Jankovic, J. Treatment of hyperkinetic movement disorders with tetrabenazine: A double-blind crossover study. *Ann Neurol* 1982; 11(1):41-7.
3. Mikkelsen, BO. Tolerance of tetrabenazine during long-term treatment. *Acta Neurol Scand* 1983; 68:57-60.
4. Roberts, MS *et coll.* The pharmacokinetics of tetrabenazine and its hydroxy metabolite in patients treated for involuntary movement disorders. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 29:703-8.
5. Mehvar, R *et coll.* Pharmacokinetics of tetrabenazine and its major metabolite in man and rat. Bioavailability and dose dependency studies. *Drug Metab Dispos* 1987; 5(2):250-5.
6. Jankovic, J, Orman, J. Tetrabenazine therapy of dystonia, chorea, tics and other dyskinesias. *Neurology* 1988; 38(3):391-4.
7. Bressman SB, Greene PE. Treatment of hyperkinetic movement disorders. *Clin Neuropharmacology* 1990; 8(1):51-75.
8. Mateo D, Munoz-Blanco JL, Gimenez-Roldan S. Neuroleptic Malignant syndrome related to tetrabenazine introduction and haloperidol discontinuation in Huntington's disease. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15(1):63-8.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS

^{Pr}NITOMAN^{MD}
Comprimés de tétrabénazine
25 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur NITOMAN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire attentivement ces renseignements avant de commencer à prendre NITOMAN, et ce, même si vous avez déjà pris ce médicament auparavant. Conservez ces renseignements à proximité du médicament au cas où vous auriez besoin de les relire.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

NITOMAN vous a été prescrit par votre médecin pour traiter vos symptômes de trouble du mouvement caractérisé par des mouvements saccadés, irréguliers et incontrôlables, comme ceux observés dans la chorée de Huntington, l'hémiballisme, la chorée sénile, les tics, le syndrome de Gilles de la Tourette et la dyskinésie tardive.

Effets de ce médicament

NITOMAN appartient à la classe de médicaments appelée agents de déplétion des monoamines. NITOMAN semble modifier le stockage de certaines substances chimiques dans le cerveau, telle la dopamine qui est associée aux troubles du mouvement.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas NITOMAN si :

- Vous êtes allergique à la tétrabénazine;
- Vous êtes allergique à l'un des ingrédients non médicinaux énumérés ci-après;
- Vous présentez des symptômes de dépression (p. ex., tristesse, crises de larmes, sentiment de dévalorisation, etc. – voir le tableau des effets secondaires à la page 15);
- Vous avez déjà souffert de dépression, ou recevez actuellement un traitement contre la dépression, à moins que la prise ne soit supervisée par un psychiatre

ayant de l'expérience dans le traitement de votre trouble et avec NITOMAN;

- Vous prenez ou avez pris récemment des antidépresseurs de type inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) tels que le sulfate de phénelzine ou le moclobémide;
- Vous prenez ou avez pris récemment de la réserpine, un médicament utilisé pour traiter une hypertension;
- Vous avez une maladie du foie.

Ingrédient médicinal

Tétrabénazine

Ingrédients non médicinaux

Amidon de maïs, lactose, talc, stéarate de magnésium, oxyde de fer.

Formes pharmaceutiques

Comprimés à 25 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

- Vous avez des antécédents de dépression, vivez un épisode de dépression ou avez des pensées suicidaires;
- Vous prenez d'autres médicaments vendus avec ou sans ordonnance, ou prévoyez en prendre pendant votre traitement. Vous ne devez pas prendre NITOMAN si vous prenez de la réserpine ou un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO);
- Vous avez des problèmes de foie;
- Vous avez une maladie cardiaque, y compris des battements cardiaques irréguliers;
- Vous avez, ou avez déjà eu, un cancer du sein;
- Vous avez, ou avez déjà eu, des tumeurs de l'hypophyse;
- Vous souffrez de la maladie de Parkinson;
- Vous buvez de l'alcool. Il est souhaitable de ne pas boire d'alcool pendant le traitement par NITOMAN;
- Vous êtes enceinte, ou envisagez de le devenir, ou allaitez;
- Vous avez des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose, étant donné que NITOMAN contient du lactose.

Dépression

NITOMAN peut entraîner une dépression, des pensées relatives à la mort ou des pensées et comportements suicidaires chez certains patients. Vous et vos proches devez surveiller l'apparition de changements dans votre humeur ou d'idées d'automutilation (*voir* le tableau des effets secondaires graves ci-après). En cas de symptômes, consulter immédiatement votre médecin.

Conduite d'un véhicule ou utilisation de machines

NITOMAN peut causer de la somnolence et diminuer la tension artérielle. Vous devez donc éviter de conduire un véhicule, de faire fonctionner des machines ou d'exécuter des tâches dangereuses jusqu'à ce que vous connaissiez les effets que NITOMAN a sur vous.

Difficulté à avaler

NITOMAN peut augmenter le risque d'éprouver des difficultés à avaler. Dans ce cas, communiquez avec votre médecin.

Rythme cardiaque irrégulier

NITOMAN peut changer l'activité électrique de votre cœur. Ces changements peuvent augmenter le risque d'arythmies (battements cardiaques irréguliers), surtout si NITOMAN est utilisé en association avec d'autres médicaments qui exercent le même effet, ou si vous avez déjà une maladie cardiaque. Si vous ressentez un changement de votre rythme cardiaque, si vous avez des étourdissements ou si vous vous évanouissez, consultez immédiatement un médecin.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Vous devez informer votre médecin si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments (médicaments sur ordonnance, médicaments en vente libre et produits de santé naturels), en particulier les médicaments suivants :

- des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) tels que le sulfate de phénelzine ou le moclobémide;
- des antidépresseurs tels que la fluoxétine, la paroxétine, la duloxétine ou la sertraline;
- des médicaments pour traiter les battements de cœur irrégulier comme la quinidine, procaïnamide, amiodarone et sotalol.
- des antipsychotiques ou des antagonistes de la dopamine tels que la thioridazine, la chlorpromazine, l'halopéridol, le métoclopramide, l'olanzapine, la rispéridone;
- des médicaments pour traiter la maladie de Parkinson tels que la lévodopa, l'amantadine ou l'orphénadrine;
- la réserpine.

Vous devez consulter votre médecin avant de commencer à prendre un nouveau médicament ou avant d'arrêter ou de modifier un médicament que vous prenez pendant votre

traitement par NITOMAN.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle

Comment prendre NITOMAN :

Adultes

Prenez NITOMAN exactement comme le médecin vous l'a prescrit.

- Une dose de départ de 12,5 mg deux ou trois fois par jour est recommandée. Pour obtenir une dose de 12,5 mg, le comprimé sécable de 25 mg doit être fractionné avec un coupe-comprimé.
- Cette dose peut être augmentée de 12,5 mg par jour toutes les semaines jusqu'à ce que la dose maximale tolérée et efficace soit atteinte.
- Dans la plupart des cas, la dose maximale tolérée sera de 25 mg trois fois par jour. Dans certains cas, des doses plus élevées peuvent être prescrites.
- Vous devez consulter votre médecin avant de décider par vous-même d'arrêter de prendre votre médicament. Si vous manquez une dose et qu'il est presque l'heure de la dose suivante, prenez seulement la dose suivante et *ne prenez pas* deux doses à la fois. Si vous oubliez de prendre votre médicament pendant plusieurs jours, communiquez avec votre médecin avant de reprendre le traitement, car il est possible que vous deviez recommencer à une dose plus faible.

Personnes âgées

- Une dose initiale et une dose d'entretien réduites doivent être utilisées. Votre médecin déterminera la dose appropriée.

Enfants

- Votre médecin déterminera la meilleure dose.

N'oubliez pas que ce médicament vous a été prescrit pour votre seul usage. Ne donnez ce médicament à personne d'autre, car il y a risque d'effets indésirables qui pourraient se révéler graves.

Surdosage

Les signes et symptômes de surdosage peuvent inclure la somnolence, la transpiration, l'hypotension et une sensation de froid.

Si vous croyez avoir pris trop de NITOMAN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, NITOMAN peut entraîner certains effets secondaires. Il est possible que vous n'en manifestiez aucun. Toutefois, certains effets peuvent être graves et d'autres peuvent être dépendants de la dose prise. Consultez votre médecin si vous manifestez les effets secondaires énumérés ci-dessous ou si vous en éprouvez d'autres, car il se pourrait que votre dose de NITOMAN doive être ajustée.

Les effets secondaires les plus fréquents de NITOMAN sont les suivants :

- Signes et symptômes de parkinsonisme, tels que tremblements, difficulté à amorcer ou à maîtriser un mouvement, raideur corporelle, diminution des expressions faciales, difficulté à garder l'équilibre, troubles d'élocution, etc.
- Somnolence, fatigue, faiblesse
- Dépression
- Anxiété, nervosité
- Insomnie
- Instabilité psychomotrice, incapacité à s'asseoir ou à rester debout
- Écoulement de salive
- Irritabilité, agitation
- Nausées, vomissements, douleurs à l'estomac
- Confusion, désorientation
- Hypotension, dont les symptômes peuvent comprendre des étourdissements en position debout
- Étourdissements
- Prise de poids
- Augmentation de l'appétit

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme et effet	Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquent Dépression (les symptômes peuvent inclure tristesse, crises de larmes, sommeil beaucoup plus long ou plus court que d'habitude, variations du poids, sentiments de dévalorisation, de culpabilité, de regret, d'inutilité ou de désespoir, retrait des activités sociales, des réunions de famille, des activités avec les amis, perte de libido)		✓	

Fréquent	Parkinsonisme (les symptômes peuvent inclure tremblements, difficulté à amorcer ou à maîtriser un mouvement, raideur corporelle, diminution des expressions faciales, difficulté à garder l'équilibre, troubles d'élocution)		✓	
Fréquent	Acathisie (sentiment d'agitation et incapacité à s'asseoir ou à rester debout)	✓		
Fréquent	Difficulté à avaler (une toux accrue peut être le premier signe d'une difficulté à avaler)		✓	
Fréquence inconnue	Réactions allergiques (peau rouge et bosselée, éruption cutanée, urticaire, enflure et difficulté à respirer)			✓*

Fréquence inconnue	État de confusion, état de conscience réduit, forte fièvre, battements cardiaques rapides ou irréguliers, transpiration abondante ou rigidité musculaire marquée			✓*
Fréquence inconnue	Symptômes associés à des troubles du rythme cardiaque, tels qu'étourdissements, palpitations (sensation de battements rapides, saccadés ou irréguliers), évanouissements ou convulsions			✓*
Fréquence inconnue	Pensées relatives à la mort ou idées suicidaires		✓*	

* Si vous pensez avoir ces effets secondaires, arrêtez de prendre ce médicament.

Il ne s'agit pas ici d'une liste complète des effets secondaires. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de NITOMAN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Gardez le médicament hors de la portée des enfants.
- Conservez NITOMAN à la température ambiante (15-30 °C).
- Maintenez le contenant bien fermé.
- Si votre médecin vous dit d'arrêter de prendre NITOMAN, veuillez retourner les comprimés restants à votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR PLUS D'INFORMATIONS

Vous aurez peut-être à consulter de nouveau ce dépliant. Ne le jetez pas avant d'avoir fini de prendre votre médicament.

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le fabricant :

Bausch Health, Canada Inc.

2150, boulevard St-Elzéar Ouest
Laval (Québec)
H7L 4A8
1-800-361-4261

Ce dépliant a été rédigé par :
Bausch Health, Canada Inc.

Dernière révision : 1 octobre 2020

