

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NARDELZINE 15 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 15 mg de phénelzine (sous forme de sulfate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

NARDELZINE est utilisée en cas de dépression grave, lorsque d'autres méthodes de traitement ont échoué. Etant donné la toxicité des IMAO, le traitement sera de préférence instauré en milieu spécialisé.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans

La phénelzine ne sera pas administrée aux enfants et adolescents de moins de 18 ans (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

4.2 Posologie et mode d'administration

A l'instauration du traitement par NARDELZINE, il existe une période de latence avant que l'activité pharmacologique ne se manifeste et celle-ci persiste plusieurs jours après l'arrêt de la thérapie. L'efficacité du produit ne peut être évaluée sur base d'une durée de traitement inférieure à 4 semaines.

La posologie doit être évaluée individuellement en déterminant la dose minimale effective pour chaque patient.

En l'absence de résultats après deux mois de traitement, il est préférable d'interrompre le traitement avec NARDELZINE.

Dose initiale : 1 comprimé (15 mg) 3 fois par jour, pendant les repas.

Première phase de traitement : la dose doit être augmentée jusqu'à au moins 60 mg par jour à un rythme relativement rapide en fonction de la tolérance du patient. Il est parfois nécessaire d'augmenter la dose jusqu'à 90 mg par jour pour obtenir l'effet souhaité. Beaucoup de patients ne montrent une réponse clinique qu'après un traitement à 60 mg pendant au moins 4 semaines.

Dose d'entretien : lorsqu'une réponse clinique optimale est obtenue, la dose sera réduite progressivement sur plusieurs semaines. La dose d'entretien peut être d'un comprimé par jour et sera maintenue pendant le temps nécessaire.

NARDELZINE n'est pas recommandée chez les enfants en dessous de 18 ans.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Phéochromocytome
- Hypertension artérielle, décompensation cardiaque, affections cérébrovasculaires
- Antécédents d'affections hépatiques ou anomalies des tests hépatiques
- Epilepsie

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Suicide / idées suicidaires ou détérioration de l'état clinique

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, voire d'automutilation et de suicide (comportements de type suicidaire). Ce risque persiste tant qu'une rémission significative n'est pas survenue. Comme une amélioration peut ne pas survenir durant les premières semaines de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à ce qu'une telle amélioration survienne. L'expérience clinique générale montre que le risque de suicide peut augmenter dans les premières phases de la guérison.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, doit accompagner le traitement médicamenteux, tout particulièrement au début de celui-ci, ainsi qu'après chaque changement de posologie. Les patients (et les personnes qui s'occupent de leurs soins) doivent être avisés de la nécessité de surveiller toute détérioration de l'état clinique, tout comportement ou idée suicidaire, de même que tout changement inhabituel de comportement, et de demander immédiatement un avis médical si de tels symptômes apparaissent.

Les patients ayant des antécédents de comportements de type suicidaire, ou ceux présentant un degré significatif d'idées suicidaires avant le début du traitement, sont connus comme étant à plus grand risque d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide ; ils devront dès lors faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement.

Utilisation chez les jeunes adultes (18-25 ans)

Une méta-analyse des essais cliniques contrôlés par placebo des médicaments antidépresseurs chez des patients adultes de moins de 25 ans atteints de troubles psychiatriques montre un risque accru de comportement suicidaire avec les antidépresseurs, en comparaison au placebo. Les données sont actuellement insuffisantes pour quantifier le risque accru d'idées et de comportement suicidaires associé au traitement avec la phénelzine. Cependant, lorsque l'utilisation de la phénelzine chez le jeune adulte est envisagée, il faut mettre en balance les risques potentiels et la nécessité clinique.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans

La phénelzine ne sera pas administrée aux enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et un comportement hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés dans des études chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, une décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. Il n'existe pas de données de sécurité à long terme chez les enfants et les adolescents concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif ou comportemental.

Tous les patients seront suivis attentivement afin de détecter tout signe d'hypotension orthostatique. Des effets indésirables hypotensifs se sont produits chez des hypertendus, de même que chez des normotendus et des hypotendus. Habituellement, la pression artérielle retrouve rapidement son niveau d'avant traitement quand l'administration du médicament est interrompue ou que la posologie est diminuée.

Les IMAO doivent être administrés avec prudence à des patients âgés et des patients souffrant d'une fonction rénale perturbée.

Comme l'effet du sulfate de phénelzine sur le seuil de convulsion peut être variable, des précautions doivent être prises lors du traitement de patients épileptiques.

Parmi les effets indésirables plus graves signalés avec quelque régularité, l'hypomanie est le plus courant. Cette réaction est essentiellement limitée aux patients chez qui coexistent d'une part des troubles caractérisés par des symptômes hypercinétiques et d'autre part un affect dépressif (masquant ces troubles); l'hypomanie est habituellement apparue avec l'amélioration de la dépression. En cas d'agitation, cette dernière peut augmenter sous sulfate de phénelzine. Hypomanie et agitation ont aussi été signalées à des doses supérieures aux doses recommandées ou après un traitement à long terme.

Le sulfate de phénelzine peut occasionner une stimulation excessive chez les schizophrènes; dans les états maniaco-dépressifs, elle peut occasionner un passage brusque de la phase dépressive à la phase maniaque.

La pression sanguine sera fréquemment contrôlée afin de déceler toute modification de pression. La thérapie sera immédiatement interrompue en cas d'apparition de palpitations ou de céphalées fréquentes.

Les crises hypertensives sont caractérisées par certains ou tous les symptômes suivants: céphalées occipitales pouvant irradier frontalement, palpitations, raideur ou douleur à la nuque, nausées, vomissements, transpiration (parfois avec fièvre et frissons, peau moite), pupilles dilatées et photophobie. Tant la tachycardie que la bradycardie peuvent être présentes et associées avec une douleur oppressive au niveau de la poitrine. Si des crises hypertensives se produisent, la thérapie sera arrêtée et un traitement visant à diminuer la pression sanguine sera instauré (p.ex. phentolamine 5 mg en I.V. lente).

Les patients seront informés que les produits alimentaires et médicamenteux suivants doivent être évités lors de la prise de phénelzine et ce jusqu'à 2 semaines après arrêt du traitement.

Aliments et boissons à éviter

Viandes et poissons : hareng mariné, foie, saucisses sèches (y compris les divers types de salami).

Légumes : pois et haricots secs, choucroute.

Produits laitiers : fromage, yaourt (fromage blanc et fromage frais sont autorisés).

Boissons : bière, vin, bière sans ou à faible teneur en alcool et produits à base de vin.

Divers : extraits de levure (y compris levure de bière en grandes quantités), extraits de viande, quantités excessives de caféine et de chocolat, toute alimentation avariée ou inadéquatement réfrigérée et riche en protéines, telle que viandes, poissons et produits laitiers, de même que les aliments qui peuvent avoir subi des changements protéiniques par fermentation, vieillissement, marinage ou fumage pour en augmenter la saveur.

Médicaments à éviter

Préparations contre les refroidissements et la toux (y compris celles contenant du dextrométhorpane)

Décongestionnants nasaux

Médicaments contre le rhume des foins.

Médicaments pour le sinus

Inhalateurs contre l'asthme

Médicaments coupe-faim

Préparations amaigrissantes

Préparations stimulantes

Préparations contenant du L-tryptophane

Les patients seront informés que l'utilisation des aliments ou produits mentionnés ci-dessus peut causer une réaction caractérisée par des céphalées et d'autres symptômes sérieux dus à une augmentation de la pression sanguine, à l'exception du dextrométhorpane qui peut provoquer des réactions similaires à celles rencontrées avec la mépéridine.

Les patients seront avertis d'informer immédiatement leur médecin lors d'apparition de céphalées ou d'autres symptômes inhabituels.

Il existe des indications contradictoires selon lesquelles les IMAO influenceraient le métabolisme glucosique ou potentialiseraient l'action des agents hypoglycémiques. On en tiendra compte lors de l'administration de phénelzine à des patients diabétiques.

Comme avec les autres dérivés de l'hydrazine, des rapports ont signalé que le sulfate de phénelzine avait induit des tumeurs pulmonaires et vasculaires dans une étude non contrôlée mesurant la durée de vie chez des souris.

Le sulfate de phénelzine n'est pas recommandé chez les enfants en dessous de 18 ans vu qu'aucune étude contrôlée sur la sécurité d'emploi chez les patients en dessous de 18 ans n'a été réalisée.

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

Les IMAO influencent la biotransformation de nombreux composés; la possibilité d'interactions doit donc toujours être prise en considération.

La potentialisation des substances sympathomimétiques et de leurs dérivés par les IMAO peut donner lieu à des crises hypertensives (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les patients traités par la phénelzine ne devront donc pas utiliser des produits sympathomimétiques (tels que amphétamines, cocaïne, méthylphénidate, dopamine, épinéphrine et noradrénaline) ou ses dérivés (y compris méthyldopa, L-dopa, L-tryptophane, L-tyrosine et phénylalanine). Les crises hypertensives pendant un traitement à la phénelzine peuvent également être causées par l'ingestion d'aliments à haute concentration de tyramine ou de dopamine (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). A cet effet, les patients devront éviter les aliments à haute teneur en protéines, principalement ceux ayant subi une altération par vieillissement, fermentation, marinage, fumage ou contamination bactérienne.

La phénelzine ne doit pas être utilisée en combinaison avec du dextrométhorphan ou un dépresseur du SNC tel que l'alcool et certaines substances stupéfiantes.

Des convulsions excitatoires, délire, hyperpyrexie, collapsus circulatoire, coma et issue fatale ont été rapportés chez des patients recevant une thérapie par IMAO après prise unique d'une dose de mépéridine.

La phénelzine ne doit pas être administrée en même temps ou dans une succession rapide, que d'autres IMAO ou des produits dérivés du dibenzazépine étant donné la possibilité d'apparition de convulsions, fièvre, forte transpiration, excitation, délire, tremblements, coma et collapsus circulatoire.

Un intervalle d'au moins 10 jours doit être observé entre la discontinuation d'un autre IMAO et l'instauration d'un traitement à la phénelzine.

La phénelzine ne doit pas être utilisée en combinaison avec la buspirone, étant donné que plusieurs cas d'élévation de pression sanguine ont été rapportés chez ces patients.

Un intervalle d'au moins 10 jours doit être observé entre la discontinuation de la phénelzine et l'instauration d'un traitement avec un autre antidépresseur ou la buspirone.

L'administration concomitante d'un IMAO et du bupropion est contre-indiquée.

Des réactions sérieuses (hyperthermie, rigidité, mouvements myocloniques et issue fatale) ont été rapportées lors de l'association des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou la venlafaxine avec un IMAO. Ces combinaisons sont donc à éviter.

Il y a lieu de laisser un intervalle d'au moins 5 semaines entre l'arrêt d'une thérapie par fluoxétine et l'initiation d'un traitement à la phénelzine et, à l'inverse, un intervalle d'au moins 10 jours entre l'arrêt de phénelzine et l'initiation de fluoxétine, ou tout autre inhibiteur de la recapture de la sérotonine.

Des cas de symptômes comportementaux et neurologiques tels que désorientation, confusion, pertes de mémoire, délire, agitation, signes hypomaniaques, ataxie, myoclonie, hyperflexie, frissons, oscillations oculaires et signes de Babinski ont été décrits lorsque l'IMAO est combiné au tryptophane.

Les patients sous phénelzine ne doivent pas subir de chirurgie électorale requérant une anesthésie générale. De même, ils ne doivent pas recevoir de la cocaïne ou un anesthésique local contenant des vasoconstricteurs sympathomimétiques. Les effets hypotensifs possibles lors de l'association de phénelzine et d'une anesthésie épidurale doivent être considérés. Le traitement à la phénelzine doit être interrompu au moins 10 jours avant une chirurgie électorale.

Les IMAO, y compris la phénelzine, sont contre-indiqués chez les patients recevant de la guanithidine. Les IMAO potentialisent l'effet hypnotique de l'hexobarbital chez l'animal. Les barbiturates seront dès lors administrés à doses réduites avec la phénelzine.

La phénelzine doit être utilisée avec précaution en combinaison avec des antihypertenseurs tels que les diurétiques thiazidiques et les β -bloquants, une exacerbation de l'effet hypotensif pouvant en résulter. Les effets centraux des IMAO peuvent être potentialisés en cas d'administration concomitante avec la clozapine.

Les IMAO inhibent la dégradation de la sérotonine et de la noradrénaline, considérées comme étant libérées des réserves tissulaires par les alcaloïdes de la rauwolfia. La prudence est dès lors requise lors de l'utilisation concomitante d'alcaloïdes de la rauwolfia avec un IMAO.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité d'emploi du produit pendant la grossesse n'a pas été établie.

Les études contrôlées et adéquates chez les femmes enceintes sont insuffisantes.

Le bénéfice potentiel de l'utilisation de NARDELZINE pendant la grossesse sera évalué par rapport aux risques possibles pour la mère ou le fœtus.

Allaitement

La sécurité d'emploi de phénelzine pendant la période de lactation n'a pas été établie. Dans ce domaine, les études contrôlées et adéquates sont insuffisantes. L'utilisation de phénelzine pendant l'allaitement ne s'effectuera qu'en cas d'absolue nécessité. On ne sait pas si le médicament est excrété dans le lait maternel ou non. Etant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et vu le risque potentiel d'effets indésirables sévères chez les enfants allaités, la décision d'arrêter le traitement ou l'allaitement dépendra de l'importance du médicament pour la mère.

Fécondité

Chez les souris gravides, l'administration d'une dose de phénelzine plus élevée que la dose maximale humaine a provoqué une diminution significative des jeunes viables par souris. De plus, la croissance des jeunes chiens et rats est ralentie après administration de doses excédant les doses maximales recommandées chez l'homme.

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

NARDELZINE peut perturber la vigilance et les réflexes. La prise simultanée d'alcool ou d'autres médicaments à action sédatrice peut aggraver ces problèmes.

La prudence est donc recommandée aux personnes qui conduisent un véhicule ou manipulent des engins dangereux.

4.8 Effets indésirables

Etant donné que la monoamine oxydase (MAO) est largement distribuée dans l'organisme, le traitement peut entraîner divers effets pharmacologiques. Ces effets disparaissent souvent lors de la poursuite du traitement et peuvent être minimisés en ajustant la dose. Il est rarement nécessaire de devoir prendre des mesures correctives ou d'interrompre le traitement.

Les effets indésirables usuels de type léger à modéré comprennent :

- Affections du système nerveux: vertiges, céphalées, somnolence, perturbations du sommeil (aussi bien insomnie qu'hypersomnie), fatigue, faiblesse, tremblements, contractions nerveuses, mouvements myocloniques, hyperréflexivité.
- Affections gastro-intestinales : constipation, sécheresse de la bouche, perturbations gastro-intestinales, élévation des transaminases sériques (sans symptômes associés).
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : augmentation du poids.
- Affections cardiovasculaires : hypotension posturale, oedème.

- Affections des organes de reproduction et du sein : perturbations sexuelles telles qu'anorgasmie, perturbations éjaculatoires et impuissance.

Les effets indésirables légers à modérés, moins usuels (dont certains rapportés chez un seul patient ou par un seul médecin) comprennent :

- Affections du système nerveux : nervosité, troubles de la parole, euphorie, nystagmus, paresthésie.
- Affections du rein et des voies urinaires : rétention urinaire.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypernatrémie.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : prurit, rash cutané, transpiration.
- Affections oculaires: vision trouble, glaucome.

Les effets indésirables sévères, moins fréquents (parfois rapportés dans un seul cas) comprennent :

- Affections du système nerveux: ataxie, coma de type commotionnel, délire toxique, réaction maniaco-dépressive, convulsions, anxiété aiguë, précipitation de schizophrénie, dépression respiratoire et cardiovasculaire transitoire après électrochoc.
- Affections gastro-intestinales: à ce jour, des atteintes hépatocellulaires nécrosantes progressives ont été rapportées chez un nombre limité de patients. Ictère réversible.
- Affections hématologiques eu du système lymphatique : leucopénie
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : syndrome hypermétabolique (pouvant inclure, mais non limité à, hyperpyrexie, tachycardie, tachypnée, rigidité musculaire, taux de CPK élevés, acidose métabolique, hypoxie, coma pouvant ressembler à un surdosage).
- Affections du système immunitaire : syndrome lupoïde
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : œdème de Quincke.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fièvre associée à une élévation du tonus musculaire.

Les effets indésirables de fréquence indéterminée comprennent :

Affections psychiatriques : idées et comportements suicidaires.*

** Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par le sulfate de phénelzine ou très vite après l'arrêt du traitement (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).*

Un sevrage peut être associé à des nausées, vomissements et malaise.

Un syndrome de sevrage inhabituel suite à un arrêt brusque du traitement a été irrégulièrement rapporté. Les signes et symptômes de ce syndrome débutent généralement 24 à 72 heures après arrêt du traitement et peuvent varier d'hallucinations avec agitation jusqu'à franche psychose et convulsions. Ce syndrome disparaît généralement lors de la réinstauration de faibles doses de phénelzine suivie d'une diminution progressive des doses jusqu'à l'arrêt du traitement.

4.9 Surdosage

Symptomatologie

Un surdosage accidentel ou intentionnel sera plus commun chez les patients dépressifs. L'éventualité d'ingestion de produits multiples et/ou d'alcool sera toujours prise en considération.

Selon le degré de surdosage avec NARDELZINE, un tableau clinique mixte ou varié peut se développer, pouvant inclure des signes de stimulation cardiovasculaire et du système nerveux central et/ou de dépression. Ces signes peuvent être absents ou minimes pendant les 12 premières heures suivant l'ingestion et peuvent, par après, se développer lentement pour atteindre un maximum d'effet après 24 à 48 heures.

Les symptômes de surdosage peuvent inclure, seuls ou en combinaison : somnolence, vertiges, faiblesse, irritabilité, hyperactivité, agitation, céphalées sévères, hallucinations, trismus, opisthotonus, rigidité, convulsions et coma, pouls rapide et irrégulier, hypertension, hypotension et collapsus circulatoire, douleur précordiale, dépression et insuffisance respiratoire, hyperpyrexie, diaphorèse et peau moite et froide.

Traitement

Un surdosage par un IMAO est une situation grave dont le traitement est fort difficile. Dans la plupart des cas, l'hospitalisation est requise. La possibilité d'une réaction retardée doit toujours être prise en

considération, ce qui nécessite une observation rigoureuse durant au minimum 1 semaine en cas de suspicion d'intoxication.

Un traitement symptomatique et de soutien intensif peut être requis. L'induction du vomissement et un lavage gastrique avec administration de charbon de bois activé sera utile en cas d'intervention médicale précoce après le surdosage. Les symptômes de stimulation du système nerveux central tels que convulsions, seront traités par injection I.V. lente de diazépam. L'administration de dérivés de la phénothiazine et de stimulants centraux est à éviter.

La respiration sera assistée par des mesures appropriées et la température corporelle soigneusement contrôlée. Un traitement intensif de l'hyperpyrexie peut être requis.

Pour le traitement de crises hypertensives, voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi". En cas d'hypotension ou de collapsus circulatoire, l'apport de liquides en I.V. sera assuré. Le maintien de la balance liquidienne et électrolytique est essentiel.

Il n'existe pas de données concernant la dose létale chez l'homme. Les taux sanguins toxiques n'ont pas été établis et les méthodes de dosage ne sont pas applicables en usage clinique ou toxicologique. Les effets pathophysiologiques d'un surdosage massif peuvent persister plusieurs jours. Avec des mesures appropriées, un surdosage léger peut être traité en 3 à 4 jours. L'hémodialyse, la dialyse péritonéale et l'hémoperfusion de charbon peuvent être utiles en cas de surdosage massif, quoiqu'il n'existe pas de données suffisantes pour en recommander l'usage en routine dans ces cas.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antidépresseur, inhibiteur des mono-amineoxydases.
Code ATC : N06AG02

NARDELZINE (sulfate de phénelzine) est un antidépresseur dérivé de l'hydrazine.

La phénelzine est un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO). Son mécanisme d'action n'est pas éclairci; elle pourrait agir par augmentation des concentrations d'amines, telle la noradrénaline, dans le cerveau. Les IMAO exercent principalement leurs effets sur les systèmes organiques influencés par les amines sympathomimétiques et la 5-HT.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Peu de données sont disponibles quant à la pharmacocinétique des IMAO.

La phénelzine est rapidement résorbée du tractus gastro-intestinal et largement distribuée dans l'organisme. L'activité biologique est prolongée suite aux caractéristiques de l'interaction avec l'enzyme.

5.3 Données de sécurité préclinique

Non disponible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol, polyvidone, stéarate de magnésium, amidon de maïs.
Pelliculage : Opadry Rouge 20-A-25096.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

24 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2° et 8°C). La date limite d'utilisation est imprimée sur l'emballage après les lettres EXP.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons de 100 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

Pfizer S.A.
Boulevard de la Plaine 17
B-1050 Bruxelles

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

BE004697

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

Date de première autorisation : 01/04/1974

Date de renouvellement de l'autorisation :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2011

Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit : 03/2012

11K24