ANSM - Mis à jour le : 03/07/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LOXAPAC 100 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Succinate de loxapine..... 136,000 mg
(Sous forme de base)..... 100,000 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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).
- Etats 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.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie est ajustée en fonction de la maladie, généralement entre 75 et 200 mg par jour. Elle pourra s'élever à 600 mg par jour dans certains cas, mais le plus souvent ne dépassera pas 200 mg par jour.
La posologie minimale efficace sera toujours recherchée. Si l'état clinique du patient le permet, le traitement sera instauré à dose faible, puis augmenté progressivement par paliers.

Sujets âgés

Les doses seront diminuées de moitié.

Mode d’administration

Administration par voie orale en une seule prise le soir ou fractionnée au cours de la journée.

Le comprimé doit être avalé entier à l’aide d’un verre d’eau. Il ne doit pas être croqué, écrasé ou divisé. En l’absence de barre de cassure, les comprimés ne peuvent pas être divisés de façon précise.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité connue à la loxapine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Comas ou états graves causés par l'alcool ou certains médicaments barbituriques.
- Enfant de moins de 15 ans, en l'absence d'études.
- En association avec :
    - les agonistes dopaminergiques sauf lévodopa (amantadine, bromocriptine, lisuride, piribédil, ropinirole, cabergoline, pramipexole, apomorphine) en dehors du cas du patient parkinsonien (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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, myoglobinurie (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.

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 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.

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

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, voire chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène (voir rubrique 4.5).

Effets indésirables cutanés graves (EICG)

Des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être fatal, ont été rapportés en relation avec des produits à base de loxapine. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de DRESS et surveillés de près pour les réactions cutanées. Si le patient a développé un DRESS lors de l'utilisation de la loxapine, le traitement avec des produits à base de loxapine ne doit pas être repris.

Maladie de Parkinson

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

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.

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.

Associations contre-indiquées

+ Agonistes dopaminergiques sauf lévodopa (amantadine, bromocriptine, lisuride, piribédil, ropinirole, cabergoline, pramipexole, 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).

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ 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, 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 »).

+ 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).

+ Adrénaline

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

+ Autres dépresseurs du système nerveux central

Opioïdes/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 dangereuses 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. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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. Les nouveau-nés exposés de façon répétée à des antipsychotiques au cours du troisième trimestre de la grossesse présentent un risque d’effets indésirable 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).

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.

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.

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

4.8. Effets indésirables

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antipsychotique, code ATC : N05AH01.

Mécanisme d’action

La loxapine est le chef de file de la famille des dibenzo-oxazépines.

Grâce à ses propriétés antipsychotiques, elle réduit les hallucinations et les délires, améliorant la cohérence de la pensée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

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 -OH loxapine ne sont pas des inhibiteurs de l'UGT1A1, 1A3, 1A4, 2B7 et 2B15.

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

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 fœtal, 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).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hydrogénophosphate de calcium, amidon de maïs gélifiable, amidon de maïs, méthylcellulose, stéarate de magnésium, acide stéarique.

Pelliculage : OPADRY Y-1-6510 (hypromellose, dioxyde de titane, macrogol, indigotine), macrogol 400.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C et à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium) prédécoupées.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

CNX THERAPEUTICS FRANCE
23 RUE D'ANJOU
75008 PARIS

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

- 34009 339 842 8 1 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 584 861 1 1 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium) prédécoupées.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.