

Renseignements d'ordonnance

PrVPI-BENZTROPINE

**Injection de mésylate de benztropine, USP
1 mg/mL**

Agent Antiparkinsonien
Intramusculaire / Intraveineux

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

VPI-BENZTROPINE est un produit de synthèse provenant de l'association des portions actives de l'atropine et de la diphénhydramine. La benztropine possède à la fois des propriétés anticholinergiques et antihistaminiques, mais il est reconnu que seules les premières ont une valeur thérapeutique dans le traitement du parkinsonisme.

En bloquant l'effet de l'acétylcholine, la benztropine réduit le déséquilibre entre deux neuromédiateurs, l'acétylcholine et la dopamine, ce qui peut contribuer à diminuer les symptômes du parkinsonisme au début de la maladie.

Selon les résultats d'une étude clinique au cours de laquelle on a mesuré les taux sériques de neuroleptiques et d'anticholinergiques par une méthode de radiorécepteurs, la corrélation entre la dose quotidienne totale et la concentration sérique de benztropine ($r = 0,281$) était très faible. À la suite de l'augmentation de la posologie de 2 à 6 mg/jour, les concentrations sériques médicamenteuses ont été multipliées par 100. Il a été nettement démontré que la relation entre la posologie quotidienne et les concentrations sériques d'anticholinergique était non linéaire lorsque l'on a augmenté la dose orale de benztropine. Dans la plupart des cas, des augmentations de 2 mg de la dose orale ont été reliées à des hausses de l'activité anticholinergique sérique correspondant à plusieurs fois la valeur initiale.

On a rapporté que la durée d'action de la benztropine peut atteindre 24 à 48 heures après l'injection par voie intramusculaire d'une dose unique de 2 mg. La fixation de la benztropine aux protéines plasmatiques est importante, soit environ 95%. La benztropine traverse la barrière hémato-encéphalique.

INDICATIONS

VPI-BENZTROPINE est recommandé pour le traitement du parkinsonisme, quelle qu'en soit l'étiologie: artériosclérotique, post-encéphalitique, idiopathique ou médicamenteuse.

Il peut être efficace à toutes les phases de l'affection, même dans les cas où le patient est grabataire. Il est souvent utile pour certains malades qui ne répondent plus à d'autres médicaments.

Bien que le parkinsonisme soit une maladie chronique, habituellement progressive, on peut souvent en maîtriser les symptômes à l'aide d'un traitement approprié. L'objectif thérapeutique consiste à maîtriser les symptômes incommodants dans le but d'assurer une intégration fonctionnelle maximale et de réduire les malaises au minimum.

Dans le parkinsonisme d'origine non médicamenteuse, le résultat thérapeutique consiste habituellement en une maîtrise partielle des symptômes.

VPI-BENZTROPINE est un agent anticholinergique puissant, surtout efficace pour soulager le tremblement et la rigidité. Il peut également atténuer plusieurs autres signes et symptômes pénibles; ptyalisme, sialorrhée, faciès figé, crises oculogyres, perturbation de l'écriture et de la parole, dysphagie, troubles de la démarche, douleur et insomnie attribuables aux crampes et aux spasmes musculaires.

Il peut aussi soulager la rigidité et les spasmes musculaires prononcés, souvent plus pénibles que le tremblement.

L'amélioration de la fonction musculaire permet d'atténuer plusieurs des manifestations de la maladie de Parkinson. Au cours du traitement avec VPI-BENZTROPINE, le faciès, la démarche et la posture caractéristiques de la maladie de Parkinson montrent une tendance vers la normale; la parole devient plus facile; la raideur persistante, les malaises et l'agitation durant le sommeil sont habituellement soulagés.

La physiothérapie peut devenir plus facile et plus efficace.

Parkinsonisme d'origine médicamenteuse

VPI-BENZTROPINE soulage les symptômes parkinsoniens qui peuvent survenir durant un traitement avec les dérivés de la phénothiazine ou la réserpine. Il contribue habituellement à atténuer le tremblement, l'agitation, la tension nerveuse, le ptyalisme, la pollakiurie, la contracture des mâchoires et les réactions dystoniques aiguës telles que le torticolis, les crises oculogyres et la dysphagie.

CONTRE-INDICATIONS

En raison de ses effets secondaires analogues à ceux de l'atropine, ce médicament est contre-indiqué chez les enfants de moins de trois ans; on doit l'utiliser avec prudence chez les enfants plus âgés.

Le glaucome constitue une contre-indication à l'emploi de ce médicament (voir PRÉCAUTIONS).

VPI-BENZTROPINE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'une des composantes du produit.

MISE EN GARDE

Grossesse: On n'a pas établi l'innocuité de ce médicament durant la grossesse.

Amoindrissement des facultés: Le mésylate de benztropine peut affecter les facultés mentales et/ou physiques nécessaires à l'exécution de certaines tâches dangereuses telles que le fonctionnement de machines ou la conduite d'un véhicule.

PRÉCAUTIONS

General

En raison des effets cumulatifs de VPI-BENZTROPINE, une surveillance constante du malade est recommandée.

Les personnes prédisposées à la tachycardie et les patients souffrant d'hypertrophie de la prostate doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pendant le traitement. Une dysurie peut se manifester, mais elle n'est généralement pas préoccupante.

Les médecins doivent tenir compte de la survenue possible d'un glaucome. Le médicament ne semble pas causer de réactions défavorables dans le cas d'un glaucome simple; par contre, il ne doit pas être administré à des patients atteints d'un glaucome à angle fermé.

Les patients qui reçoivent de fortes doses du médicament peuvent ressentir de la faiblesse et être incapables de mouvoir certains groupes musculaires. Par exemple, la détente soudaine des muscles du cou jusqu'alors rigides entraîne parfois une sensation de faiblesse qui peut inquiéter certains patients. Dans ce cas, un réglage de la posologie peut être nécessaire.

On peut observer de la confusion mentale et de l'excitation chez les patients qui reçoivent de fortes doses de VPI-BENZTROPINE ou chez ceux qui sont sensibles au médicament. On a parfois rapporté des hallucinations visuelles. De plus, pendant un traitement visant à soulager les symptômes extrapyramidaux causés par des médicaments qui agissent sur le système nerveux central, telles les phénothiazines ou la réserpine chez des patients atteints de troubles mentaux, on peut observer, à l'occasion, une intensification de ces troubles. Même si cet effet ne nécessite pas l'abandon du traitement au mésylate de benztropine, il faut prendre en considération le risque d'effets psychodysléptiques liés aux médicaments antiparkinsoniens lorsque l'on projette d'instaurer un traitement chez des patients souffrant de troubles psychiques. Il faut également surveiller étroitement ces patients, en particulier au début du traitement au moyen du mésylate de benztropine ou lorsqu'on augmente la posologie. Il peut arriver, dans ces cas, que l'augmentation de la dose du médicament antiparkinsonien provoque une psychose toxique.

Une dyskinésie tardive peut survenir chez certains patients soumis à un traitement prolongé au moyen de phénothiazines ou de produits qui leur sont apparentés, ou après l'arrêt du traitement avec ces médicaments. Les agents antiparkinsoniens ne soulagent habituellement pas les

symptômes de dyskinésie tardive et, dans certains cas, ils peuvent même les rendre manifestes ou les aggraver. VPI-BENZTROPINE n'est pas recommandé dans les cas de dyskinésie tardive.

Le mésylate de benztropine possède certaines caractéristiques structurales de l'atropine et peut entraîner de l'anhidrose. Par conséquent, il faut administrer ce médicament avec prudence, durant la saison chaude, particulièrement lorsqu'il est utilisé de façon concomitante avec des produits apparentés à l'atropine, ainsi que dans les cas de maladie chronique, d'alcoolisme, d'affection du système nerveux central ou lorsque les patients doivent effectuer un travail manuel dans un environnement où la température est élevée. On peut présumer que le risque d'anhidrose sera plus grand en présence d'une anomalie préexistante de la transpiration. Par ailleurs, en présence d'anhidrose, le médecin doit tenir compte du risque d'hyperthermie et réduire la posologie pour ne pas affecter le rôle de la transpiration dans la régulation de la température corporelle. Des cas d'anhidrose grave et d'hyperthermie fatale ont été rapportés.

Grossesse

Voir **MISE EN GARDE**.

Allaitement

On ne sait pas si le médicament est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain, on doit user de prudence lorsque VPI-BENZTROPINE est administré à une femme qui allaite.

Enfants

Voir **CONTRE-INDICATIONS**.

Interactions médicamenteuses

Lorsque VPI-BENZTROPINE est administré conjointement avec des phénothiazines, de l'halopéridol ou d'autres médicaments qui ont une activité anticholinergique ou antidopaminergique, il faut avertir les patients de rapporter sans délai tout symptôme gastro-intestinal ou tout épisode de fièvre ou d'intolérance à la chaleur. Un iléus paralytique, parfois fatal, est survenu chez des patients qui avaient pris des médicaments antiparkinsoniens de type anticholinergique, y compris VPI-BENZTROPINE, en association avec des phénothiazines ou des antidépresseurs tricycliques, ou les deux à la fois.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables dont la plupart sont de nature anticholinergique ou antihistaminique, sont énumérées ci-dessous selon le système concerné et par ordre décroissant de gravité.

Appareil cardiovasculaire

Tachycardie

Appareil digestif

Constipation, sécheresse buccale, nausées, vomissements.

Un réglage de la posologie ou une modification de l'horaire posologique peuvent contribuer à maîtriser ces réactions. Si la sécheresse buccale est prononcée au point de provoquer des difficultés de déglutition ou d'élocution, une diminution de l'appétit et une perte de poids, il est recommandé de diminuer la dose ou de cesser temporairement le traitement.

Les nausées, non accompagnées de vomissements, sont généralement négligeables. Une légère diminution de la dose permet, dans certains cas, de maîtriser les nausées, tout en maintenant un soulagement satisfaisant des symptômes. Les vomissements peuvent être soulagés par un arrêt temporaire qui sera réinstauré à une posologie plus faible.

Système nerveux

Psychose toxique, y compris confusion, désorientation, troubles de la mémoire et hallucinations visuelles, exacerbation de symptômes psychotiques préexistants, nervosité, dépression, apathie, engourdissement des doigts.

Sens

Vision brouillée, dilatation des pupilles.

Appareil génito-urinaire

Rétention urinaire, dysurie.

Métabolisme/Système immunitaire/Peau

On peut observer à l'occasion une réaction allergique, telle une éruption cutanée qui disparaît dans certains cas avec une réduction de la dose. Il peut arriver cependant que l'arrêt du traitement au mésylate de bengtropine soit nécessaire.

Autres

Accident cardiaque, hyperthermie, fièvre.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les manifestations d'un surdosage par le mésylate de benzotropine peuvent être similaires aux réactions observées lors d'une intoxication par l'atropine ou d'un surdosage au moyen d'antihistaminiques; dépression du SNC précédée ou suivie d'une stimulation du SNC; confusion; nervosité; apathie; intensification des symptômes psychiques ou d'une psychose toxique chez les patients présentant des troubles psychiques traités au moyen de la réserpine ou de dérivés de la phénothiazine: hallucinations (principalement visuelles); étourdissements; faiblesse musculaire; ataxie; sécheresse buccale; mydriase; vision brouillée; palpitations; nausées; vomissements; dysurie; engourdissement des doigts; dysphagie; réactions allergiques, telles une éruption cutanée; céphalée; sécheresse, rougeur et chaleur de la peau; délire; coma; état de choc; convulsions; arrêt respiratoire; anhidrose; hyperthermie; glaucome; constipation.

Traitement: Il a été rapporté qu'une injection de 1 à 2 mg de salicylate de physostigmine, par voie sous-cutanée ou intraveineuse, peut faire rétrocéder les symptômes d'une intoxication anticholinergique (Duvoisin R. C. et Katz, R., J. Amer. Med. Ass. 1968, 260:1963-1965). On peut, au besoin, administrer une seconde dose deux heures plus tard. Par ailleurs, il s'agit essentiellement d'instaurer un traitement d'appoint axé sur la suppression des symptômes. Provoquer des vomissements ou effectuer un lavage gastrique (ces mesures sont cependant contre-indiquées en présence d'un état précomateux, convulsif ou psychotique). Maintenir la respiration. On peut administrer un barbiturique à courte durée d'action pour calmer une stimulation excessive du système nerveux central, mais avec prudence afin d'éviter une dépression subséquente du SNC; instaurer un traitement de soutien dans les cas de dépression (éviter les neurostimulants convulsivants tels la picrotoxine, le pentylénététrazole ou le bémégride); pratiquer la respiration artificielle dans les cas de dépression respiratoire grave: administrer un myotique local dans les cas de mydriase et de cycloplégie. Appliquer des sacs de glace ou des compresses froides et des tampons imbibés d'alcool dans les cas d'hyperpyrexie. Administrer un vasopresseur et des solutés dans les cas de collapsus circulatoire. Placer le patient dans un endroit sombre dans les cas de photophobie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

VPI-BENZTROPINE est présenté sous forme injectable pour administration par voies intraveineuse et intramusculaire.

L'injection convient surtout aux psychotiques chez qui des réactions dystoniques aiguës ou d'autres réactions rendent difficile voire impossible le traitement par voie orale. Elle est également recommandée lorsque la situation exige un effet plus rapide que celui obtenu avec les comprimés.

Étant donné qu'il n'y a pas de différence significative dans le début d'action de VPI-BENZTROPINE, qu'elle soit administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire, il n'est habituellement pas nécessaire de recourir à la voie intraveineuse. Le médicament agit rapidement par l'une ou l'autre voie et l'on peut parfois observer une amélioration quelques minutes après l'injection. Dans des cas d'urgence, lorsque l'état du patient est alarmant, l'administration de 1

à 2 mL de VPI-BENZTROPINE procure un soulagement rapide. On peut répéter l'injection si les manifestations du parkinsonisme réapparaissent.

Les effets de VPI-BENZTROPINE étant cumulatifs, on doit commencer le traitement avec une faible dose que l'on augmente graduellement par la suite, à intervalles de cinq ou six jours, jusqu'à la plus faible posologie nécessaire pour procurer un soulagement maximal. On doit augmenter la dose à raison de 0,5 mg, jusqu'à une dose maximale de 6 mg ou jusqu'à ce que l'on obtienne un résultat optimal sans provoquer de réactions indésirables excessives.

Parkinsonisme artériosclérotique, idiopathique et post-encéphalitique

La posologie quotidienne habituelle de VPI-BENZTROPINE est de 1 à 2 mg, la gamme posologique s'étendant de 0,5 à 6 mg, administrés par voie orale ou parentérale.

La posologie de VPI-BENZTROPINE, comme celle de tout autre agent antiparkinsonien, doit être adaptée à chaque cas, selon l'âge et le poids du patient et selon le type de parkinsonisme. En général, les patients âgés, les personnes maigres et les sujets qui souffrent de parkinsonisme artériosclérotique ne peuvent tolérer de fortes doses de VPI-BENZTROPINE. Toutefois, la plupart des patients atteints de parkinsonisme post-encéphalitique requièrent des doses relativement élevées qu'ils tolèrent bien. En règle générale, les patients dont le pronostic psychique est pauvre ne sont pas de bons candidats au traitement.

Dans les cas de parkinsonisme artériosclérotique ou idiopathique, le traitement peut être instauré à raison d'une seule dose quotidienne de 0,5 à 1 mg, administrés au coucher. Pour certains patients, cette dose peut être suffisante alors que pour d'autres, il faudra augmenter la posologie jusqu'à 4 à 6 mg par jour.

Chez la plupart des patients atteints de parkinsonisme post-encéphalitique, on peut amorcer le traitement à la posologie de 2 mg par jour, administrée en une seule fois ou fractionnée en plusieurs doses. Pour les patients qui répondent fortement à ce médicament, on peut instaurer le traitement à raison d'une dose de 0,5 mg, au coucher; la posologie peut être augmentée par la suite au besoin.

Certains patients obtiennent un soulagement maximal en prenant la dose quotidienne au coucher; d'autres réagissent de façon plus satisfaisante à une posologie fractionnée en deux à quatre doses par jour. Dans bien des cas, une seule dose quotidienne suffit et il est inutile, voire déconseillé, de fractionner la posologie en plusieurs doses.

En raison de sa longue durée d'action, VPI-BENZTROPINE est un médicament particulièrement indiqué pour une administration à l'heure du coucher, les effets bénéfiques pouvant alors durer toute la nuit. VPI-BENZTROPINE permet aux patients de conserver davantage de mobilité au lit et de se lever plus facilement le matin.

Lorsqu'on amorce le traitement au moyen de VPI-BENZTROPINE, il ne faut pas cesser abruptement les traitements en cours avec d'autres agents antiparkinsoniens, mais plutôt diminuer progressivement la dose ou la fréquence d'administration de ces médicaments. Un

traitement associant VPI-BENZTROPINE à d'autres médicaments peut accroître les effets bénéfiques chez de nombreux patients.

VPI-BENZTROPINE peut être administré conjointement avec la lévodopa; le cas échéant, il peut être nécessaire de régler la posologie de ces deux médicaments. Si on ajoute une association de lévodopa/carbidopa au traitement en cours au moyen de VPI-BENZTROPINE, il peut être nécessaire de régler la posologie de VPI-BENZTROPINE.

Parkinsonisme d'origine médicamenteuse

Pour le traitement des symptômes extrapyramidaux causés par des médicaments qui agissent sur le système nerveux central, tels les dérivés de la phénothiazine ou la réserpine, la posologie recommandée est de 1 à 4 mg, une ou deux fois par jour, administrés par voie orale ou parentérale. Cette posologie doit être adaptée aux besoins de chaque patient, car elle peut être insuffisante dans certains cas et excessive dans d'autres.

Une injection intraveineuse de 1 à 2 mg de VPI-BENZTROPINE soulage rapidement les réactions dystoniques aiguës. L'administration subséquente de mésylate de benztropine (de 1 à 2 mg, 2 fois/jour) prévient généralement la réapparition de ces réactions.

Les symptômes extrapyramidaux qui apparaissent peu après le début d'un traitement avec des phénothiazines ou de la réserpine sont habituellement passagers. L'administration de mésylate de benztropine par voie orale à raison de 1 à 2 mg, deux ou trois fois par jour, procure généralement un soulagement en moins d'un ou deux jours. Après une semaine ou deux de traitement, il est recommandé de cesser l'administration de mésylate de benztropine afin de vérifier si la poursuite du traitement est nécessaire. Si le parkinsonisme réapparaît, on peut reprendre le traitement au moyen de VPI-BENZTROPINE.

Certains symptômes extrapyramidaux d'évolution lente, la dyskinésie tardive par exemple, ne cèdent habituellement pas au traitement au moyen de VPI-BENZTROPINE.

Il faut surveiller étroitement les patients afin de déceler l'apparition de réactions graves nécessitant l'arrêt temporaire du traitement au moyen de VPI-BENZTROPINE (voir **PRÉCAUTIONS** et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

On ne doit pas continuer l'administration de VPI-BENZTROPINE au-delà de la période nécessaire pour maîtriser les manifestations extrapyramidales. Bien qu'on puisse souvent continuer l'administration du médicament responsable du parkinsonisme, sans en changer la posologie, lorsqu'on utilise VPI-BENZTROPINE comme traitement d'appoint, une diminution de la dose des psychotropes peut être indiquée.

PRÉSENTATION

Chaque mL de solution stérile, limpide et incolore contient 1 mg de mésylate de benztropine et 9 mg de chlorure de sodium dans l'eau pour injection. De l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium peut être ajouté pour ajuster le pH. Fioles de 2 mL, boîtes de 10.

ENTREPOSAGE

Conserver entre 15 et 30°C. Protéger du gel.

FIOLE À USAGE UNIQUE

Jeter toute portion inutilisée.

Date de préparation : 21 mars 2019