ANSM - Mis à jour le : 02/10/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LARGACTIL 25 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de chlorpromazine..... 27,87 mg
Quantité correspondant à chlorpromazine base..... 25,00 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient :

- 25 mg de saccharose,
- 5,13 mg de lactose,
- 0,02 mg de jaune orangé S (E110),
- 25 mg d'amidon de blé correspondant à de 2,51 microgrammes de gluten.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Chez l'adulte

Etats psychotiques aigus.

Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

Chez l'enfant de plus de 6 ans

Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

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.

La dose journalière sera répartie en 2 ou 3 prises.

Chez l'adulte :

Etats psychotiques aigus.

Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

La posologie est de 25 à 300 mg/jour.

Dans certains cas exceptionnels, la posologie pourra être augmentée jusqu'à 600 mg/jour maximum.

Patients âgés (?65 ans)

Les patients âgés sont très sensibles aux effets indésirables de LARGACTIL 25 mg, comprimé pelliculé. Chez les patients âgés, il peut être nécessaire d’ajuster la posologie durant le traitement. La dose initiale doit être d’environ la moitié de la dose habituelle administrée chez l’adulte. Les augmentations posologiques doivent être progressives et revues régulièrement.

Chez l'enfant de plus de 6 ans

Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité :

La posologie est de 1 à 5 mg/kg/jour.

Chez l'enfant de plus de 3 ans, la forme solution buvable est mieux adaptée.

Mode d’administration

Voie orale

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle,
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétro-prostatiques,
- Antécédent d'agranulocytose,
- Chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque),
- En association avec :
    - Les dopaminergiques hors Parkinson (cabergoline, quinagolide),
    - Le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l’hydroxyzine et la pipéraquine (voir rubrique 4.5),

- Chez l’enfant de moins d’un an en raison du lien possible entre l’utilisation des phénothiazines et le syndrome de Mort Subite du Nourrisson (MSN).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Tout patient doit être informé que l'apparition de fièvre, d'angine ou d'une autre infection impose d'avertir tout de suite le médecin traitant et de contrôler immédiatement l'hémogramme. En cas de modification franche de ce dernier (hyperleucocytose, granulopénie), l'administration de ce traitement sera interrompue.

Syndrome malin des neuroleptiques

En cas d'hyperthermie inexpliquée, il est impératif de suspendre le traitement, car ce signe peut être l'un des éléments du syndrome malin décrit avec les neuroleptiques (pâleur, hyperthermie, troubles végétatifs, altération de la conscience, rigidité musculaire).

Les signes de dysfonctionnement végétatif, tels que sudation et instabilité artérielle, peuvent précéder l'apparition de l'hyperthermie et constituer, par conséquent, des signes d'appels précoces. Bien que cet effet des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosyncrasique, certains facteurs de risque semblent y prédisposer, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales.

Allongement de l'intervalle QT

La chlorpromazine prolonge de façon dose-dépendante l'intervalle QT. Cet effet connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsades de pointes potentiellement fatals (mort subite), est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QT) (voir rubrique 4.8). Il convient donc lorsque la situation clinique le permet, de s'assurer avant toute administration, de l'absence de facteurs pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme :

- Bradycardie inférieure à 55 battements par minute,
- Hypokaliémie,
- Allongement congénital de l'intervalle QT,
- Traitement en cours par un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée (55 battements par minute), une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Hormis les situations d'urgence, il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial des patients devant être traités par un neuroleptique.

Accident vasculaire cérébral

Dans des études cliniques randomisées versus placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, il a été observé un risque trois fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral comparé au placebo. Le mécanisme

d'une telle augmentation de risque n'est pas connu. Une élévation du risque avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres populations de patients ne peut être exclue. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

Patients âgés déments

Le risque de mortalité est augmenté chez les patients âgés atteints de psychose associée à une démence et traités par antipsychotiques.

Les analyses de 17 études contrôlées versus placebo (durée moyenne de 10 semaines), réalisées chez des patients prenant majoritairement des antipsychotiques atypiques, ont mis en évidence un risque de mortalité 1,6 à 1,7 fois plus élevé chez les patients traités par ces médicaments comparativement au placebo.

A la fin du traitement d'une durée moyenne de 10 semaines, le risque de mortalité a été de 4,5 % dans le groupe de patients traités comparé à 2,6 % dans le groupe placebo.

Bien que les causes de décès dans les essais cliniques avec les antipsychotiques atypiques aient été variées, la plupart de ces décès semblait être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite) soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie).

Des études épidémiologiques suggèrent que, comme avec les antipsychotiques atypiques, le traitement avec les antipsychotiques classiques peut augmenter la mortalité.

La part respective de l'antipsychotique et des caractéristiques des patients dans l'augmentation de la mortalité dans les études épidémiologiques n'est pas claire.

Le traitement doit être arrêté immédiatement et le traitement par un antipsychotique alternatif doit être envisagé dans les situations suivantes :

Toxicité Hépatique sévère

Une toxicité hépatique sévère, potentiellement fatale, a été rapportée avec l'utilisation de la chlorpromazine. Les patients ou le personnel soignant doivent être informés de signaler immédiatement les signes ou les symptômes suivants à un médecin : asthénie, anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales ou ictère. Des examens cliniques et biologiques pour évaluer la fonction hépatique doivent être effectués immédiatement (voir rubrique 4.8).

Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolies veineuses (TEV) parfois fatales ont été rapportés avec les antipsychotiques. Les patients traités par des antipsychotiques présentant souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tout facteur de risque potentiel de TEV doit être identifié avant et pendant le traitement par LARGACTIL et des mesures préventives doivent être mises en œuvre (voir rubrique 4.8).

Éosinophilie :

Une réaction allergique à la chlorpromazine peut se manifester par la présence d'éosinophilie. Afin de confirmer la présence d'éosinophilie un examen clinique approfondi ainsi qu'une numération formule sanguine complète (NFS) avec numération différentielle doivent être effectués (voir rubrique 4.8.).

Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques :

Une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et des symptômes systémiques (DRESS) qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou s'avérer fatale a été rapportée en association avec un

traitement par la chlorpromazine.

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes, puis être surveillés de près afin de détecter d'éventuelles réactions cutanées.

Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, la chlorpromazine doit être interrompue immédiatement et ne pourra pas être reprise.

En dehors de situations exceptionnelles, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de maladie de Parkinson.

La survenue d'un iléus paralytique, pouvant être révélé par une distension et des douleurs abdominales, impose une prise en charge en urgence.

La prise de ce médicament est déconseillée en association avec l'alcool, la lévodopa, les antiparkinsoniens dopaminergiques, les antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes, la méthadone, le délamanib, l'hydroxychloroquine, l'oxybate de sodium, le sulfaméthoxazole, le triméthoprime, d'autres neuroleptiques et substances susceptibles de donner des torsades de pointes (rubrique 4.5).

Chez l'enfant, du fait du retentissement cognitif, un examen clinique annuel évaluant les capacités d'apprentissage est recommandé. La posologie sera régulièrement adaptée en fonction de l'état clinique de l'enfant.

La prise de comprimé est contre-indiquée chez l'enfant avant 6 ans car elle peut entraîner une fausse route.

Excipients à effets notoires :

Ce médicament contient une très faible teneur en gluten (provenant de l'amidon de blé). Il est considéré comme « sans gluten » et est donc peu susceptible d'entraîner des problèmes en cas de maladie cœliaque. Un comprimé ne contient pas plus de 2,51 microgrammes de gluten.

Les patients avec une allergie au blé (différente de la maladie cœliaque), ne doivent pas prendre ce médicament (Voir rubrique 4.3.).

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient du saccharose. . Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

Précautions d'emploi

La surveillance du traitement par la chlorpromazine doit être renforcée :

- Chez les épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.

- Chez le sujet âgé présentant :

  - Une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, à la sédation et aux effets extrapyramidaux,

  - Une constipation chronique (risque d'iléus paralytique),

- Une éventuelle hypertrophie prostatique.

- Chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs de cette classe de produits.

- En cas d'insuffisances hépatique et/ou rénale sévères, en raison du risque d'accumulation.

Une surveillance ophtalmologique et hématologique régulière est recommandée lors des traitements prolongés.

Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et la survenue ou l'exacerbation d'un diabète ont été rapportés chez des patients traités par des phénothiazines (voir rubrique 4.8).

Les patients traités par antipsychotiques, incluant LARGACTIL, doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conforme aux recommandations en vigueur. Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque de diabète.

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

+ Médicaments abaissant le seuil épileptogène

L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, les fluoroquinolones, le bupropion, le tramadol.

+ Médicaments atropiniques

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

+ Médicaments sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et de la thalidomide.

+ Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique

Outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, des alpha-bloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques et de la lévodopa. Leur utilisation conjointe risque donc de majorer la fréquence et l’intensité de cet effet indésirable. Se reporter aux interactions propres à chaque classe, avec les niveaux de contrainte correspondants.

+ Substances susceptibles de donner des torsades de pointes

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques.

D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.

Pour l'érythromycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuses sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine), de l'arsénieux, de l'hydroxychloroquine, de la méthadone, du crizotinib, du cotrimoxazole et des neuroleptiques.

A noter que le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine et la pipéraquine ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes, suite à un arbitrage européen.

Associations contre-indiquées (Voir rubrique 4.3)

+ Citalopram, escitalopram dompéridone, hydroxyzine et pipéraquine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Dopaminergiques hors Parkinson (cabergoline, quinagolide)

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

Associations déconseillées (Voir rubrique 4.4)

+ Substances susceptibles de donner des torsades de pointes tels que les antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dronédarone, sotalol), et autres substances telles qu'arsénieux, cocaïne, crizotinib, érythromycine, hydroxychloroquine, méquitazine, moxifloxacine, spiramycine IV, torémifène, vandétanib, vincamine IV .

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Si l'association ne peut être évitée, contrôle clinique et électrocardiographique régulier.

+ Neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupenthixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, tiapride, zuclopenthixol)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Si l'association ne peut être évitée, contrôle clinique et électrocardiographique régulier.

+ Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine, pipéraquine)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements.

Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

+ Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramiprexole, rasagiline, ropinirole, rotigotine, sélegiline, tolcapone)

Antagonisme réciproque du dopaminergique et des neuroleptiques.

Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).

+ Alcool (boisson ou excipient)

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

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.

+ Méthadone

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Si l’association ne peut être évitée, contrôle clinique et électrocardiographique régulier.

+ Délamanib

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaires, notamment de torsades de pointes.

Si l’association ne peut être évitée, contrôle clinique et électrocardiographique régulier.

+ Hydroxychloroquine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaires, notamment de torsades de pointes.

Si l’association ne peut être évitée, contrôle clinique et électrocardiographique régulier.

+ 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.

+ Sulfaméthoxazole + Triméthoprime

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaires, notamment de torsades de pointes.

Si l’association ne peut être évitée, contrôle clinique et électrocardiographique régulier.

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+ Insuline

A fortes posologies (100 mg/jour de chlorpromazine), élévation de la glycémie (diminution de la libération d’insuline). Prévenir le patient et renforcer l’autosurveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l’insuline pendant le traitement par les neuroleptiques et après son arrêt.

+ Sulfamides hypoglycémiants (tels que glibenclamide, gliclazide, glimepiride, glipizide)

A fortes posologies (100 mg/jour de chlorpromazine), élévation de la glycémie (diminution de la libération d’insuline). Prévenir le patient et renforcer l’autosurveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie du neuroleptique pendant le traitement par les neuroleptiques et après son arrêt.

+ Bradycardisants (notamment mais non limité aux antiarythmiques de classe Ia, bêta-bloquants, certains antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, crizotinib, digitaliques, pasiréotide, pilocarpine, anticholinestérasiques).

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide et amphotéricine B par voie IV).

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants

Diminution de l'absorption de ces substances.

Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques ou antiacides à distance de tout autre médicament (plus de 2 heures, si possible).

+ 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.

+ Anagrélide

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Ciprofloxacine, levofloxacine, norfloxacine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Glasdégib

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Médicaments à l'origine d'un hypogonadisme masculin

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Ondansetron

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

Associations à prendre en compte

+ Anticholinestérasiques

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

+ Aripiprazole

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

+ Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène

Risque accru de convulsions.

+ Autres médicaments atropiniques

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

+ Autres médicaments sédatifs

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

+ Bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque

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

+ Dapoxétine

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

+ Médicaments abaissant la pression artérielle

Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

+ Morphiniques

Risque important d'akinésie colique, avec constipation sévère.

+ Orlistat

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont LARGACTIL) au cours du troisième trimestre de grossesse, présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après la naissance. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation.

Les données cliniques avec la chlorpromazine sont rassurantes mais encore limitées et les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Compte-tenu de ces données, il est préférable, par mesure de prudence, d'éviter d'utiliser le LARGACTIL au cours de la grossesse et il est nécessaire de surveiller étroitement les nouveau-nés en cas de traitement en fin de grossesse.

Allaitement

En raison du passage de la chlorpromazine dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

Fertilité

Une diminution de la fertilité a été observée chez les animaux femelles traités par la chlorpromazine.

Chez les animaux mâles, les données sont insuffisantes pour évaluer l'effet de la chlorpromazine sur la fertilité.

Chez l'Homme, la chlorpromazine interagissant avec les récepteurs dopaminergiques, elle peut provoquer une hyperprolactinémie pouvant être associée à une baisse de la fertilité féminine et/ou masculine.

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 et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence liés à ce médicament, surtout en début de traitement.

4.8. Effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Fréquence indéterminée et non dose-dépendants :

- agranulocytose : des contrôles réguliers de la formule sanguine sont recommandés,
- leucopénie.

Fréquence indéterminée

- éosinophilie,
- thrombocytopénie

Affections du système immunitaire :

Fréquence indéterminée et non dose-dépendants :

- lupus érythémateux systémique rapportés chez des patients traités par la chlorpromazine. Dans certains cas, une positivité des anticorps antinucléaires peut être observée sans lupus érythémateux clinique.

Affections endocriniennes :

Fréquent et à doses plus élevées :

- hyperprolactinémie, aménorrhée.

Fréquence indéterminée et à dose plus élevée :

- galactorrhée, gynécomastie, impuissance, frigidité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Très fréquent et à doses plus élevées :

- prise de poids.

Fréquent et à doses plus élevées :

- altération de la tolérance au glucose (voir rubrique 4.4).

Fréquence indéterminée :

- à doses plus élevées : hyperglycémie (voir rubrique 4.4), diabète.
- hypertriglycéridémie, hyponatrémie, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

Affections psychiatriques :

Fréquent et dès les faibles doses :

- réactions anxieuses.

Fréquence indéterminée :

- dès les doses faibles : indifférence, variation de l'état thymique.
- léthargie

Affections du système nerveux :

Très fréquent :

- dès les faibles doses : sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement.
- à doses plus élevées :
  - dyskinésies précoces,
  - syndrome extrapyramidal :
    - akinétique avec ou sans hypertonie, et cédant partiellement aux antiparkinsoniens anticholinergiques,
    - hyperkinéto-hypertonique, excitomoteur,
  - akathisie,
- dyskinésies tardives, survenant lors de cures prolongées. Ces dyskinésies tardives surviennent parfois à l'arrêt du neuroleptique et disparaissent lors de sa réintroduction ou à l'augmentation de la posologie.

Les antiparkinsoniens anticholinergiques sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation.

Fréquent :

- convulsions,
- hypertonie.

Fréquence indéterminée :

- torticolis spasmodiques, crises oculogyres, trismus,
- akinésie,
- hyperkinésie,
- syndrome malin des neuroleptiques (voir rubrique 4.4)

Affections oculaires :

Fréquence indéterminée et dès les faibles doses :

- troubles de l'accommodation liés à l'effet anticholinergique de la chlorpromazine.

Fréquence indéterminée et non dose-dépendants :

- dépôts brunâtres dans le segment antérieur de l'œil, dus à l'accumulation du produit, en général sans retentissement sur la vision.

Affections cardiaques :

Fréquent et dose-dépendants :

- allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4).

Fréquence indéterminée :

- dose dépendant : torsades de pointes.
- arythmie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire.

Par ailleurs, des cas isolés de mort subite d'origine cardiaque ainsi que des cas de mort subite inexpliquée ont été rapportés chez des patients traités par la chlorpromazine, souvent en association avec d'autres neuroleptiques (voir rubrique 4.4).

Affections vasculaires :

Très fréquent et dès les faibles doses :

- hypotension orthostatique.

Fréquence indéterminée :

- des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolie pulmonaire parfois fatale, ainsi que des thromboses veineuses profondes ont été rapportés avec les antipsychotiques (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales :

Très fréquent et dès les faibles doses :

- sécheresse de la bouche, constipation (voir rubrique 4.4).

Fréquence indéterminée :

- dès les faibles doses : iléus paralytique liés à l'effet anticholinergique de la chlorpromazine (voir rubrique 4.4).

- colites ischémiques, occlusion intestinale, nécrose gastro-intestinale (parfois fatale), colite nécrosante (parfois fatale), perforation intestinale (parfois fatale).

Affections hépatobiliaires :

Fréquence indéterminée et non dose-dépendants :

- lésion hépatique et ictère cholestatique : des cas de lésions hépatiques de type hépatocellulaire, ou cholestatique ou d'atteintes du foie mixte potentiellement fatale ont été rapportées chez les patients traités par la chlorpromazine (voir rubrique 4.4).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquence indéterminée :

- non dose-dépendants : réactions cutanées allergiques, photosensibilisation.

- angiœdème, urticaire.

Affections du rein et des voies urinaires :

Fréquence indéterminée et dès les faibles doses :

- rétention urinaire liée à l'effet anticholinergique de la chlorpromazine.

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :

Fréquence indéterminée :

- syndrome de sevrage néonatal (voir rubrique 4.6).

Affections des organes de reproduction et du sein :

Fréquence indéterminée et non dose-dépendants :

- priapisme.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquence indéterminée et à doses plus élevées :

- dysrégulation thermique.

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

Syndrome parkinsonien gravissime, coma, convulsions.

Traitement symptomatique, surveillance respiratoire et cardiaque continue (risque d'allongement de l'intervalle QT) qui sera poursuivie jusqu'à rétablissement du patient (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIPSYCHOTIQUE, Code ATC : N05AA01.

Les antipsychotiques neuroleptiques possèdent des propriétés antidopaminergiques auxquelles sont imputés :

- L'effet antipsychotique recherché en thérapeutique,
- Les effets secondaires (syndrome extrapyramidal, dyskinésies, hyperprolactinémie).

Dans le cas de la chlorpromazine, cette activité antidopaminergique est d'importance moyenne : l'activité antipsychotique est nette ; les effets extrapyramidaux sont nets mais modérés.

La molécule possède également des propriétés antihistaminiques (à l'origine d'une sédation, en général recherchée en clinique), adrénolytiques et anticholinergiques marquées.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La chlorpromazine est rapidement absorbée par voie orale. Sa biodisponibilité est faible, en raison d'un effet de premier passage ; elle varie de 10 à 69 %. Les concentrations plasmatiques de chlorpromazine présentent une très forte variabilité inter-individuelle.

Distribution

La chlorpromazine diffuse largement dans les tissus. Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine.

Elle traverse la barrière hémato-encéphalique, diffuse à travers le placenta et est excrétée dans le lait maternel.

Biotransformation

La chlorpromazine est très fortement métabolisée au niveau du foie : formation de métabolites soit actifs (dérivés hydroxylés, déméthylés, anoxydes), soit inactifs (sulfoconjugués).

Ceux -ci peuvent subir un cycle entéro-hépatique.

Élimination

La chlorpromazine est éliminée essentiellement par voie urinaire et biliaire.

La demi-vie plasmatique de la chlorpromazine est d'environ 30 heures ; celle de ses métabolites est beaucoup plus longue (4 semaines ou plus).

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études chez l'animal après administration par voie orale, ont montré une toxicité sur le développement embryo-foetal (fœtotoxicité dose dépendante chez l'embryon : augmentation du nombre de résorptions et de mort fœtale). Chez la souris, il a été observé une incidence accrue de malformations, et uniquement à des doses induisant une mortalité maternelle.

Une diminution de la fertilité a été observée chez le rat femelle.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : Saccharose pulvérisé amylacé, amidon de blé, lactose, silice hydratée, stéarate de magnésium.

Pelliculage : Hypromellose, macrogol 20 000, dioxyde de titane (E171) sous forme de laque blanche de dioxyde de titane, jaune orangé S (E110).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

50 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

NEURAXPHARM FRANCE
44 RUE CAMBRONNE
75015 PARIS

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

- 34009 305 711 8 7 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

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.