ANSM - Mis à jour le : 13/02/2019

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ORAP 4 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pimozide ..... 4,00 mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Chez l'adulte

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

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans

Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette.

Chez l'enfant de plus de 6 ans

Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) notamment dans le cadre des syndromes autistiques.

4.2. Posologie et mode d'administration

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

La posologie minimum efficace sera toujours recherchée. Si l'état clinique du patient le permet, le traitement sera instauré à dose faible, 2 à 4 mg/jour, puis augmenté progressivement par paliers hebdomadaires de 2 à 4 mg.

L'administration se fera de préférence en une seule prise quotidienne, le soir au coucher.

Posologie du pimozide

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

  Réservé à l'adulte: 6 à 10 mg/jour.

  Dans certains cas exceptionnels, la posologie pourra être augmentée jusqu'à 16 mg par jour maximum.

- Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette

Chez l'adulte: 6 à 10 mg/jour.

Dans certains cas exceptionnels, la posologie pourra être augmentée jusqu'à 16 mg par jour maximum.

Chez l'enfant de plus de 6 ans: 0,02 à 0,2 mg/kg/jour.

- Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) notamment dans le cadre des syndromes autistiques:

  Chez l'enfant de plus de 6 ans: 0,02 à 0,2 mg/kg/jour.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est CONTRE-INDIQUE dans les cas suivants:

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,

- état comateux, dépression du système nerveux central due à l'alcool ou à d'autres agents dépresseurs du S.N.C.,

- maladie de Parkinson,

- manifestations cardiaques cliniquement significatives (Infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque décompensée, arythmie traitée par antiarythmique de la classe Ia et III)

- syndrome congénital d'allongement de l'intervalle QT ou antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT, patients ayant des antécédents d'arythmie cardiaque ou de torsades de pointes. Un ECG est donc recommandé avant initiation du traitement pour exclure ces pathologies,

- syndrome acquis d'allongement de l'intervalle QT, tel que lors d'une association avec des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), lors d'une hypokaliémie ou d'une hypomagnésémie connue,

- bloc auriculo-ventriculaire du second ou troisième degré,

- en association avec :

  - dopaminergiques hors parkinson (cabergoline, quinagolide)

  - les antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole, fluconazole, miconazole (voie générale et gel buccal), posaconazole, voriconazole), aprepitant, boceprevir, certains macrolides (clarithromycine, érythromycine, josamycine, télithromycine), cobicistat, diltiazem, dompéridone, efavirenz, hydroxyzine, inhibiteurs de protéases (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir), ombitasvir + paritaprévir, paroxétine, pipéraquine sertraline, citalopram, escitalopram, stiripentol, télaprevir, triclabendazole (voir rubrique 4.5.).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de démence

Les résultats de deux études observationnelles menées chez un grand nombre de patients ont montré que les patients âgés atteints de démence et traités par antipsychotiques présentent une faible augmentation du risque de mortalité comparés à ceux qui ne sont pas traités. Les données disponibles sont insuffisantes pour établir une estimation précise de ce risque et la cause de cette augmentation est inconnue.

ORAP n'est pas autorisé dans le traitement des troubles du comportement liés à la démence.

Syndrome malin des neuroleptiques

Comme pour d'autres antipsychotiques, ORAP a été associé à la survenue du syndrome malin des neuroleptiques, réponse idiosyncrasique caractérisée par une hyperthermie, une rigidité musculaire généralisée, une instabilité végétative, une altération de la conscience. L'hyperthermie est souvent un signe précoce de ce syndrome. Le traitement antipsychotique doit être immédiatement arrêté et un traitement symptomatique approprié et une surveillance régulière doivent être mis en place.

Allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.3)

Les neuroleptiques de la classe des diphénylbutylpipéridines prolongent de façon dose-dépendante l'intervalle QT. Cet effet connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire grave, notamment à type de torsades de pointes, 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).

Un ECG doit être réalisé avant initiation du traitement par pimozide et périodiquement au cours du traitement.

Lorsque des modifications de la repolarisation (prolongation de l'intervalle QT, modifications de l'onde T ou apparition de l'onde U) apparaissent ou lorsqu'une arythmie se développe, la nécessité du traitement par le pimozide devra être ré-évaluée chez ces patients.

Un suivi régulier devra être mis en place et la dose de pimozide devra être réduite ou le traitement par le pimozide arrêté. Si l'allongement de l'intervalle QT ou QTc dépasse 500 msec, le pimozide devra être arrêté.

Une surveillance régulière de la kaliémie et de la magnésémie est recommandée en cours de traitement.

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 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.

Maladie de parkinson

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

Dyskinésie tardive

Comme avec tous les antipsychotiques, une dyskinésie tardive peut survenir chez certains patients au cours de traitements à long terme ou après arrêt du traitement. Ce syndrome est principalement caractérisé par des mouvements rythmiques involontaires de la langue, du visage, de la bouche ou de la mâchoire. Ces manifestations peuvent être permanentes chez certains patients. Le syndrome peut être masqué lorsque le traitement est réintroduit, lorsque le dosage est augmenté ou lors du passage à un autre antipsychotique. Le traitement doit être arrêté dès que possible.

Utilisation chez l'enfant

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.

Alcool

L'absorption d'alcool est fortement déconseillée pendant la durée du traitement.

Hyperglycémie / Syndrome métabolique

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 antipsychotiques (voir rubrique 4.8).

Les patients traités par ORAP, 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.

Thromboembolies veineuses

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 par ORAP, et des mesures préventives doivent être prises le cas échéant.

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, d'autres neuroleptiques et médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes, la quinupristine / dalfopristine, hydroxychloroquine, crizotinib, idélalisib, oxybate de sodium (voir rubrique 4.5).

Précautions d'emploi

Schizophrénie

Dans la schizophrénie, la réponse au traitement par les neuroleptiques peut être retardée.

Après arrêt brusque de fortes doses de neuroleptiques, il a été très rarement rapporté des symptômes aigus de sevrage incluant nausées, vomissements, signes transitoires de dyskinésie et insomnie. Un arrêt progressif du traitement est donc recommandé.

Après arrêt du traitement, même progressif, une rechute peut être observée. La réapparition des symptômes peut ne devenir évidente que quelques semaines à quelques mois après cet arrêt.

Effets extrapyramidaux

Comme tous les neuroleptiques, des symptômes extrapyramidaux peuvent survenir (voir rubrique 4.8.). Les antiparkinsoniens de type cholinergique peuvent être prescrits si nécessaire, mais ne doivent pas être administrés en routine à titre préventif.

Régulation thermique

Des troubles de la capacité corporelle à diminuer la température corporelle centrale ont été associés aux antipsychotiques. Une attention particulière est recommandée en cas de prescription chez des patients susceptibles d'être exposés à des situations qui peuvent contribuer à une élévation de la température corporelle centrale, par exemple exercice physique intense, exposition à des températures très élevées, traitement par des médicaments ayant une activité cholinergique ou patients sujets à déshydratation.

Effets endocriniens

Les effets hormonaux des neuroleptiques antipsychotiques incluent une hyperprolactinémie qui peut entraîner une galactorrhée, une gynécomastie, une oligoménorrhée ou une aménorrhée et des troubles de l'érection.

Populations à risque

Sujet âgé

En raison d'une plus grande sensibilité à la sédation, à l'hypotension orthostatique et aux effets extrapyramidaux le pimozide doit être utilisé avec prudence.

Affections cardiovasculaires graves (voir « Mises en garde » et rubrique 4.8).

Épilepsie, convulsions

Comme d'autres antipsychotiques, le pimozide peut abaisser le seuil épileptogène notamment chez les patients épileptiques et les sujets présentant d'autres facteurs prédisposant aux convulsions (désintoxication alcoolique, atteinte cérébrale). Des états de Grand Mal ont également été rapportés chez des patients traités par ORAP.

La surveillance (clinique et éventuellement électrique) doit être renforcée chez les épileptiques.

Insuffisants hépatiques et/ou rénaux

En raison d'un risque d'accumulation, le pimozide doit être utilisé avec prudence.

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

Médicaments 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 (cf. médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (cf. médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments concernés 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 le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.

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

Toutefois 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 de la méthadone, de l'hydroxychloroquine, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques.

Cependant, le citalopram, l’escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine et la pipéraquine ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.

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 du 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.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ **Antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole, fluconazole, miconazole (voie générale et gel buccal), posaconazole, voriconazole).**

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

+ **Aprepitant :**

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

+ **Certains macrolides (clarithromycine, érythromycine, josamycine, télithromycine)**

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

+ **Diltiazem**

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

+ **Dopaminergiques hors Parkinson (cabergoline, quinagolide)**

Antagonisme réciproque de l’agoniste dopaminergique et du neuroleptique.

+ **Dompéridone**

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

+ **Efavirenz**

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

+**Hydroxyzine**

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

+**Inhibiteurs de protéases (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir) boostés ou non par ritonavir**

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

+**Boceprevir, telaprevir**

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

+**Cobicistat**

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

+**Ombitasvir + paritaprévir**

Augmentation des concentrations plasmatiques du pimozide par diminution de son métabolisme hépatique par la bithérapie

+**Pipéraquine**

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

+**Certains inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (paroxétine, sertraline, citalopram, escitalopram)**

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

+**Stiripentol**

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

+**Triclabendazole**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (inhibition du métabolisme hépatique du médicament torsadogène).

Respecter un délai de 24 heures entre l'arrêt du triclabendazole et la prise du médicament torsadogène, et inversément.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

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

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, piribedil, pramipexole, rasagiline, ropinirole, rotigotine, selegiline, tolcapone)**

Antagonisme réciproque du dopaminergique et du neuroleptique.

Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptique chez le patient parkinsonien traité par dopaminergique, diminuer progressivement la posologie du dopaminergique jusqu'à l'arrêt (l'arrêt brutal du dopaminergique expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).

+**Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, fluphénazine, propericiazine, halopéridol, lévomépromazine, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride,**

zuclopenthixol)

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

+ **Autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dronédarone, sotalol), et autres médicaments tels que arsénieux, dolasetron IV, diphémanil, méquitazine, mizolastine, prucalopride, toremifene, vandetanib,vincamine IV, moxifloxacine, spiramycine IV.**

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

+ **Alcool (boisson ou excipent)**

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des neuroleptiques.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicule 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 du neuroleptique. Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.

+ **Quinupristine, dalfopristine**

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

+ **Hydroxycholoroquine**

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

+ **Méthadone**

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

+ **Crizotinib**

Risque de majoration de la toxicité du pimozide par diminution deson métabolisme et/ou augmentation desa biodisponibilité par le crizotinib.

+ **Idélalisib**

Augmentation des concentrations plasmatiques du pimozide par diminution de son métabolisme hépatique par l'idelalisib.

+ **Oxybate de sodium**

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **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.

+ **Azithromycine, roxithromycine**

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

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ **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.

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

+ **Bradycardisants : antiarythmiques de classe Ia, bêta-bloquants, certains anti-arythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, digitaliques, la pilocarpine, anticholinestérasiques**

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

Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ **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.

+ **Médicaments hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants, amphotéricine B (voie IV), gluco-minéralcorticoïdes, tétracosactide).**

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

Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ **Ondansétron**

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

Surveillance clinique et électrocardiographique.

Associations à prendre en compte

+ **Bêta-bloquants (sauf esmolol et sotalol) (voir aussi en association faisant l'objet de précautions d'emploi, Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque)**

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

+ **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.

+ **Médicaments abaissant la pression artérielle (antihypertenseurs, dérivés nitrés, alpha-bloquants à visée urologique)**

Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

+ **Dapoxétine**

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

+ **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 études animales ont montré une toxicité de la reproduction et aucun effet tératogène n'a été observé (voir rubrique 5.3).

Au cours du premier trimestre de la grossesse, les données cliniques sont insuffisantes pour conclure. Compte tenu de ces données, il est préférable d'éviter d'utiliser le pimozide au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont ORAP) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme 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.

S'il s'avère indispensable de prescrire un traitement par pimozide au cours de la grossesse, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

Allaitement

ORAP peut être excrété dans le lait maternel. Si l'utilisation d'ORAP s'avère indispensable, l'allaitement doit être interrompu.

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

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs et les utilisateurs de machines, sur les risques de diminution de la vigilance, somnolence, sensations de vertige, liés à ce médicament.

4.8. Effets indésirables

Les fréquences sont présentées suivant la convention suivante :

Très fréquent ? 1/10

Fréquent ? 1/100 à 1/10

Peu fréquent ? 1/1 000 à 1/100

Rare ? 1/10 000 à 1/1 000

Très rare 1/10 000

Fréquence indéterminée Ne peut être estimée sur la base des données disponibles

	Effets Indésirables			
	Fréquences			
Classes de systèmes d'organes	**Très fréquent (? 1/10)**	**Fréquent (? 1/100 à 1/10)**	**Peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100)**	**Indéterminée**
Affections endocrines				*Hyperglycémie; Hyperprolactinémie.*

Effets Indésirables				
	Fréquences			
Classes de systèmes d'organes	**Très fréquent (? 1/10)**	**Fréquent (? 1/100 à 1/10)**	**Peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100)**	**Indéterminée**
Troubles du métabolisme et de la nutrition		*Anorexie.*		*Hyponatrémie (due à polydipsie ou à un SIADH).*
Affections psychiatriques		*Dépression; Insomnie; Agitation; Impatience.*		*Trouble de l'humeur, Anxiété*
Affections du système nerveux	*Vertige; Somnolence.*	*Trouble extrapyramidal; Akathisie; Céphalées; Tremblement; Léthargie.*	*Bradykinésie; Roue dentée (Phénomène de); Dyskinésie; Dystonie; Dysarthrie.*	*Syndrome malin des neuroleptiques; Etat d Grand Mal (épileptiqu Dyskinésie tardive.*
Affections oculaires		*Vision trouble.*	*Révulsion oculaire.*	
Affections cardiaques				*Arythmies ventriculaire telles que torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, fibrillatio ventriculaire, arrêt cardiaque.* *Mort subite inexpliqué (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).*
Affections vasculaires				*Hypotension orthostatique.*
Affections gastro-intestinales		*Constipation; Sécheresse buccale; Vomissement; Hypersialorrhée.*		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	*Hyperhidrose.*	*Hyperséborrhée.*	*Prurit; Rash.*	*Urticaire.*

Effets Indésirables	Fréquences			
Classes de systèmes d'organes	**Très fréquent (? 1/10)**	**Fréquent (? 1/100 à 1/10)**	**Peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100)**	**Indéterminée**
Affections musculo-squelettiques et systémiques		*Rigidité musculaire.*	*Spasmes musculaires.*	*Rigidité de la nuque.*
Affections du rein et des voies urinaires	*Nycturie.*	*Pollakiurie.*		*Glycosurie; Rétention urinaire.*
Affections hématologiques				*Thrombopénie.*
Affections des organes de reproduction et des seins		*Dysfonction érectile.*	*Aménorrhée.*	*Galactorrhée; Gynécomastie; Diminution de la libido*
Manifestations générales et anomalies au site d'administration		*Fatigue.*	*Œdème de la face.*	*Troubles de la thermorégulation.*
Investigations		*Prise de poids.*		*Allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme Electroencéphalogram anormal, Elévation de enzymes hépatiques.*
Grossesse, puerpérium et conditions périnatales				*Syndrome de sevrage néonatal (voir rubrique 4.6).*

Des cas de thrombo-embolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires ainsi que de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques (fréquence indéterminée).

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 : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

Les symptômes correspondent à une exacerbation des effets pharmacologiques du produit.

Les symptômes les plus fréquents sont des réactions extrapyramidales.

Le risque de troubles du rythme ventriculaire pouvant être associé à un allongement de l'espace QT et à une arythmie ventriculaire incluant une torsade de pointes doit être pris en compte. Les troubles du rythme ventriculaire peuvent, lorsqu'ils sont sévères, s'accompagner d'une hypotension et d'un collapsus circulatoire.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique au pimozide.

Un suivi ECG en continu doit être réalisé du fait du risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire avec torsades de pointes et les fonctions vitales doivent être monitorées.

Du fait de la longue demi-vie du pimozide, la surveillance clinique devra être maintenue pendant plusieurs jours (≥ 4 jours).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIPSYCHOTIQUE, code ATC : N05AG02. (Système nerveux central)

Le pimozide est un dérivé diphénylbutylpipéridine ayant des propriétés neuroleptiques. Il est caractérisé par :

- son action sur les symptômes psychotiques productifs (délire et hallucinations),
- son activité sur les éléments déficitaires (retrait autistique, inhibition),
- la discrétion des effets secondaires neurologiques et hypnosédatifs,
- une action prolongée sur 24 heures permettant une prise quotidienne.

Le pimozide est un antagoniste sélectif des récepteurs dopaminergiques possédant une forte affinité pour les récepteurs D2.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le pimozide est une molécule fortement basique et très lipophile.

Chez le chien, les concentrations cérébrales les plus élevées sont observées au niveau des aires des terminaisons nerveuses dopaminergiques telles que le noyau caudé ou l'hypophyse.

Chez l'homme, il a été montré que :

- après administration orale de pimozide radiomarqué, près de 58% étaient excrétés dans les urines et 13% dans les fèces ;
- le pic plasmatique du pimozide est atteint en 8 heures environ (intervalle : 4 – 12 heures) après l'administration orale ;

- la demi-vie d’élimination moyenne du pimozide est d’environ 55 heures chez le patient schizophrène ;
- le pimozide subit une importante métabolisation de premier passage et est largement métabolisé par N-déalkylation oxydative dans le foie. Le métabolisme du pimozide est catalysé principalement par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) et le CYP2D6 (voir rubrique 4.5 Interactions). Les principaux métabolites sont la 1-(4-piperidyl)-2-benzimidazolinone et l’acide 4,4-bis(4-fluorophenyl)-butyrique. Ces métabolites n’ont pas d’activité antipsychotique. Les métabolites sont éliminés essentiellement par voie urinaire, la molécule inchangée composant moins de 1 % de l’excrétion urinaire et 95 % de l’excrétion fécale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité à doses répétées par voie orale allant jusqu’à 12 mois chez le chien et 18 mois chez le rat ont révélé un effet sur la glande mammaire. La dose sans effet est 0,04 mg/kg de poids corporel par jour chez le rat. Les autres effets centraux observés semblent être liés à l’activité pharmacologique du pimozide.

Le pimozide n’est pas mutagène. Les études de cancérogenèse ne révèlent pas de tumeurs induites par le traitement chez le rat ou la souris mâle. Par contre, on note une augmentation de l’incidence des adénomes hypophysaires et des adénocarcinomes au niveau de la glande mammaire chez la souris femelle. Les modifications histopathologiques au niveau de la glande mammaire et de l’hypophyse sont probablement dues à la prolactine et ont été observées chez des rongeurs après hyperprolactinémie consécutive à des traitements par neuroleptiques, et la signification pour l’homme est inconnue.

Des études de reproduction par voie orale et sous-cutanée chez le rat et le lapin, ont montré une embryotoxicité à des doses similaires à celles de l’exposition maximale humaine.

Un retard de croissance fœtale et une toxicité fœtale ont été observés à des doses 6 fois supérieures à celles de l’exposition maximale humaine exprimée en mg/kg. Aucun effet tératogène n’a été observé.

Des études *in vitro* menées avec le pimozide ont montré un blocage des canaux cardiaques hERG et une prolongation de la durée du potentiel d’action dans des cœurs isolés perfusés. Cet effet sur le canal hERG pourrait être atténué par l’effet de blocage du pimozide sur le canal cardiaque calcique L.

Dans un certain nombre d’études *in vivo* menées chez l’animal, un allongement significatif de l’intervalle QTc après une administration intraveineuse ou orale de pimozide a été démontré. Les doses administrées ayant allongé l’intervalle QTc n’ont pas provoqué d’arythmies.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hydrogénophosphate de calcium dihydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs, povidone K30, talc, huile végétale hydrogénée, oxyde de fer jaune (E172), laque aluminique d’indigotine (E132).

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 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés sous plaquettes (Polyvinyl-Aluminium).

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

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

EUMEDICA PHARMACEUTICALS GmbH
BASLER STRASSE 126
79540 LÖRRACH
ALLEMAGNE

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

- 34009 313 072 04 : 30 comprimés sous plaquettes (Polyvinyl-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.