

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr PIPORTIL[®] L₄

**(solution injectable de palmitate de pipotiazine)
25 mg/mL et 50 mg/mL**

Antipsychotique

sanofi-aventis Canada Inc.
2150, boul. Saint-Elzéar Ouest
Laval, QC H7L 4A8

Date de révision :
31 octobre 2011

N^o de contrôle de la présentation : 149573

NOM DU PRODUIT

Pr PIPORTIL[®] L₄
(solution injectable de palmitate de pipotiazine)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antipsychotique

ACTION

Piportil[®] L₄ (palmitate de pipotiazine) est l'ester palmitique de la pipotiazine, phénothiazine pipéridinée dotée de propriétés antipsychotiques et d'une faible activité sédatrice. Sa durée d'action prolongée est due à l'estérification de la pipotiazine. L'action du médicament débute dans les 2 ou 3 jours qui suivent l'injection, et ses effets sur les symptômes psychotiques sont notables à l'intérieur de 1 semaine. L'atténuation des symptômes se poursuit de 3 à 6 semaines, mais on peut souvent les maîtriser en pratiquant une injection toutes les 4 semaines. Toutefois, étant donné les variations possibles des réponses individuelles, il faut surveiller étroitement le patient tout au long du traitement.

Piportil L₄ exerce des actions semblables à celles des autres phénothiazines. Comparativement aux divers dérivés de la phénothiazine, il semble être moins sédatif et avoir une faible tendance à entraîner l'hypotension ou la potentialisation de l'effet des déprimeurs du système nerveux central (SNC) et des anesthésiques. Toutefois, la fréquence des réactions extrapyramidales associées à son emploi est élevée.

INDICATIONS

L'emploi de Piportil L₄ (palmitate de pipotiazine) est indiqué chez les schizophrènes chroniques non agités dans le cadre d'un traitement d'entretien.

CONTRE-INDICATIONS

Piportil L₄ (palmitate de pipotiazine) ne doit pas être administré en présence d'un collapsus circulatoire, d'une altération de la conscience ou d'états comateux, surtout si ces symptômes sont le résultat d'une intoxication causée par des déprimeurs du SNC (alcool, hypnotiques, narcotiques, etc.). Son emploi est contre-indiqué en présence de dyscrasies sanguines, d'affections hépatiques, d'insuffisance rénale, de phéochromocytome et chez les sujets atteints de dépression grave ou de troubles cardiovasculaires graves ou encore ayant des antécédents d'hypersensibilité aux dérivés phénotiaziniques.

L'emploi du palmitate de pipotiazine n'est pas indiqué dans le traitement des sujets psychonévrotiques ni des personnes âgées confuses et/ou agitées.

Comme pour les autres phénothiazines, l'emploi de la pipotiazine est contre-indiqué chez les sujets qui présentent une lésion cérébrale sous-corticale ou chez qui l'on soupçonne la présence d'une telle lésion, accompagnée ou non d'une atteinte hypothalamique, car il peut se produire une réaction hyperthermique faisant s'élever la température corporelle au-delà de 40 °C, et cela aussi tardivement que de 14 à 16 heures après l'administration du médicament.

Les dérivés phénothiaziniques ne doivent pas être administrés aux patients qui reçoivent des doses élevées d'hypnotiques, en raison du risque de potentialisation des effets de ces derniers.

L'innocuité et l'efficacité d'emploi du palmitate de pipotiazine chez les enfants n'ont pas encore été établies. Par conséquent, l'administration de Piportil L₄ n'est pas indiquée chez les enfants.

MISES EN GARDE

Patients âgés atteints de démence

L'analyse des résultats de 13 essais (durée modale de 10 semaines) comparant divers antipsychotiques atypiques à un placebo chez des patients âgés atteints de démence a révélé que le taux de mortalité était 1,6 fois plus élevé chez les sujets traités. Bien que les causes de mortalité aient été variées, la plupart des décès semblaient être d'origine cardiovasculaire (p. ex., insuffisance cardiaque, mort subite) ou infectieuse (p. ex., pneumonie). Des études menées par observation indiquent qu'à l'instar du traitement par des antipsychotiques atypiques, l'emploi d'antipsychotiques classiques peut accroître la mortalité. On ne sait pas dans quelle mesure les cas de mortalité signalés durant les études menées par observation peuvent être attribués à l'emploi de l'antipsychotique plutôt qu'à certaines caractéristiques des patients. Piportil L₄ n'est pas indiqué pour le traitement de la démence (voir la section PRÉCAUTIONS, Mortalité chez les patients âgés atteints de psychose attribuable à la démence).

Des effets indésirables graves nécessitant des soins médicaux immédiats peuvent se produire et sont difficiles à prévoir. Par conséquent, Piportil L₄ (palmitate de pipotiazine) doit être utilisé sous la surveillance de médecins expérimentés dans l'administration des psychotropes et ayant à leur disposition les moyens de faire promptement face à toute situation d'urgence.

Ce médicament peut altérer les capacités physiques et mentales nécessaires à l'accomplissement de tâches comportant certains risques, comme conduire une automobile et faire fonctionner des machines. Il peut également entraîner une potentialisation des effets de l'alcool.

Comme c'est le cas pour les autres neuroleptiques, on a signalé de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT faisant suite à l'emploi de Piportil L₄. Les neuroleptiques phénothiaziniques peuvent intensifier l'allongement de l'intervalle QT et ainsi augmenter le risque d'arythmies ventriculaires graves comme les torsades de pointes, qui peuvent être mortelles (mort subite). Le risque d'allongement de l'intervalle QT est surtout accru en présence d'une bradycardie, d'une

hypokaliémie ou d'un allongement congénital ou acquis (c.-à-d. d'origine médicamenteuse) de l'intervalle QT. Avant d'amorcer un traitement neuroleptique, on devrait, si le contexte clinique le permet, procéder à un examen médical et aux examens de laboratoire appropriés pour exclure les facteurs de risque éventuels et répéter cette évaluation au besoin pendant le traitement (voir aussi les sections PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Dyskinésie tardive : Comme c'est le cas pour tous les antipsychotiques, une dyskinésie tardive peut survenir au cours d'un traitement prolongé, voire une fois le traitement terminé. Ce syndrome se caractérise principalement par des mouvements rythmiques involontaires de la langue, du visage, de la bouche ou des maxillaires. Ces manifestations peuvent être permanentes chez certains patients. La reprise du traitement, l'augmentation de la posologie ou le recours à un antipsychotique différent peuvent masquer ce syndrome. Lorsqu'on prescrit Piportil L₄, il faut viser à réduire au minimum le risque de dyskinésie tardive en employant la dose efficace la plus faible et en limitant le plus possible la durée du traitement; on doit interrompre ce dernier à la première occasion ou si l'on n'obtient pas de réponse satisfaisante. Il faut envisager de mettre fin au traitement par Piportil L₄ dès l'apparition de signes ou de symptômes de dyskinésie tardive.

Syndrome malin des neuroleptiques : Le syndrome malin des neuroleptiques peut survenir chez les patients traités par des antipsychotiques. Il se caractérise par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une altération de la conscience et des signes d'instabilité du système nerveux autonome (tels que : irrégularité de la tension artérielle, tachycardie, arythmies et diaphorèse). À cela peuvent s'ajouter une élévation du taux sérique de la créatine-kinase, une myoglobinurie (rhabdomyolyse), une insuffisance rénale aiguë et une leucocytose. L'hyperthermie est souvent un signe précoce de ce syndrome. La survenue de ce syndrome commande l'arrêt immédiat du traitement antipsychotique, la mise en place d'un traitement de soutien et une étroite surveillance de l'état du patient.

Des rares cas de priapisme ont été rapportés chez des personnes sous antipsychotique, tel que Piportil L₄. Cette réaction indésirable, à l'instar de l'emploi d'autres antipsychotiques, ne semblait pas être en corrélation avec la dose administrée ni la durée du traitement. Le priapisme serait vraisemblablement dû à une réduction relative du tonus sympathique.

Des cas de thromboembolie veineuse, parfois mortelle, ont été associés à l'emploi d'antipsychotiques. Par conséquent, Piportil L₄ doit être employé avec prudence chez les patients qui présentent des facteurs de risque de thromboembolie (voir également la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Femmes enceintes

Effets non tératogènes :

Les nouveau-nés qui ont été exposés à des antipsychotiques, y compris Piportil L₄, au cours du troisième trimestre de la grossesse présentent un risque de symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage à la suite de l'accouchement. On signale des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de troubles respiratoires à divers degrés, allant de la tachypnée à la détresse respiratoire et à la bradycardie. Bien que ces effets soient survenus le plus souvent lorsque d'autres médicaments, tels que des psychotropes et des antimuscariniques, ont été administrés en

concomitance avec Piportil L₄, ils peuvent également être associés à des antipsychotiques employés seuls. Des signes liés aux propriétés atropiniques des phénothiazines : iléus méconial, retard à l'émission du méconium, ballonnements, tachycardie et des troubles de l'alimentation chez le nouveau-né, peuvent également survenir. La gravité de ces complications varie : dans certains cas, les symptômes ont été spontanément résolutifs, alors que dans d'autres cas, les nouveau-nés ont dû recevoir des soins intensifs de soutien ou être hospitalisés durant une période prolongée. On recommande d'assurer le suivi et le traitement adéquats des nouveau-nés dont la mère reçoit Piportil L₄.

Étant donné que l'innocuité de Piportil L₄ durant la grossesse n'a pas été établie, on ne doit pas employer ce médicament chez les femmes enceintes ou aptes à procréer, à moins que les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent de façon marquée sur les risques pour le fœtus.

PRÉCAUTIONS

Les phénothiazines, surtout celles qui ont une longue durée d'action, doivent être prescrites avec prudence chez les sujets ayant des antécédents de troubles convulsifs; il ne faut amorcer le traitement que si ces sujets reçoivent un anticonvulsivant approprié.

L'accroissement de la fréquence des convulsions, parfois observé chez les épileptiques lorsqu'ils amorcent un traitement antipsychotique, peut être maîtrisé par l'augmentation de la dose d'anticonvulsivant. Les convulsions sont plus susceptibles de survenir chez les sujets ayant des antécédents familiaux d'épilepsie ou de convulsions fébriles.

Des phénomènes d'hypotension peuvent se produire chez les patients traités par les phénothiazines qui subissent une intervention chirurgicale. L'étroite surveillance de leur état s'impose, et il peut être nécessaire de réduire les doses d'anesthésiques ou de dépresseurs du SNC. Chez les patients ayant à subir une anesthésie rachidienne ou péridurale, on doit, dans la mesure du possible, interrompre temporairement l'administration des antipsychotiques, afin de permettre la métabolisation du médicament résiduel.

Surtout au cours des 2 ou 3 premiers mois de traitement, il est recommandé de réaliser périodiquement des tests de l'exploration fonctionnelle du foie et des numérations globulaires, car un ictère cholestatique ou des dyscrasies sanguines peuvent survenir, commandant l'interruption du traitement. Au cours d'un traitement prolongé, il faut surveiller de près la fonction rénale et, si le taux d'azote uréique du sang devient anormal, interrompre le traitement.

Les effets des anticholinergiques peuvent être potentialisés par le palmitate de pipotiazine. Un iléus paralytique, parfois fatal, peut se produire, surtout chez les personnes âgées. Il faut donc surveiller de près tout début de constipation.

On a observé des changements rétinien, des dépôts sur la cornée et le cristallin ainsi qu'une pigmentation cutanée anormale à la suite de l'administration d'autres phénothiazines, phénomènes qui peuvent se produire après un traitement prolongé. Il faut aussi envisager la survenue d'une dyskinésie tardive persistante au cours d'un traitement de longue durée.

Il faut prévenir les patients recevant du palmitate de pipotiazine qu'ils ne doivent s'exposer ni à une chaleur intense ni à des insecticides organophosphorés.

Des tests de grossesse faussement positifs ou faussement négatifs se sont produits chez des femmes traitées par des phénothiazines.

De l'hypotension et des modifications électrocardiographiques, surtout des distorsions non spécifiques et en général réversibles des ondes Q et T, ont été observées à la suite de l'administration de phénothiazines. Par conséquent, le palmitate de pipotiazine devrait être utilisé avec prudence chez les sujets présentant des troubles cardiovasculaires ou vasculaires cérébraux compensés.

Les neuroleptiques phénothiaziniques peuvent intensifier l'allongement de l'intervalle QT. Le risque d'allongement de l'intervalle QT est surtout accru en présence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie ou d'un allongement congénital ou acquis (c.-à-d. d'origine médicamenteuse) de l'intervalle QT (voir les sections MISES EN GARDE et EFFETS INDÉSIRABLES).

Les effets antiémétiques de la plupart des phénothiazines peuvent cacher les manifestations toxiques d'un surdosage par d'autres médicaments ou masquer les symptômes de pathologies telles que tumeur cérébrale ou occlusion intestinale.

On a signalé la mort subite et imprévisible de patients hospitalisés recevant des phénothiazines. Des lésions cérébrales ou des convulsions antérieures peuvent être des facteurs prédisposants. L'administration de fortes doses est à éviter chez les épileptiques connus. Des aggravations soudaines du comportement psychotique étaient survenues chez plusieurs patients peu de temps avant leur décès. Des pneumonites ou des pneumonies aiguës foudroyantes et l'aspiration du contenu gastrique ont également été observées. Par conséquent, le médecin doit faire preuve de vigilance et envisager la survenue d'une pneumonie silencieuse.

Manifestations neurologiques de sevrage : Après une administration de courte durée d'antipsychotiques, l'interruption soudaine du traitement ne pose généralement pas de problème. Toutefois, chez certains patients recevant un traitement d'entretien, on a observé des signes transitoires de dyskinésie après l'arrêt brusque de l'administration du médicament. Sauf en ce qui a trait à leur durée, ces signes sont très semblables à ceux qui sont décrits sous la section Dyskinésie tardive. Bien qu'on ne sache pas si l'interruption graduelle de l'administration des antipsychotiques peut diminuer la fréquence des manifestations neurologiques de sevrage, une telle pratique semble recommandable.

Troubles hématologiques

On a signalé des cas de neutropénie, de granulocytopénie et d'agranulocytose au cours de l'utilisation d'antipsychotiques. Il est donc recommandé d'effectuer un hémogramme avant la mise en route du traitement par Piportil L₄, puis périodiquement au cours du traitement.

Populations particulières

Patients âgés : Comme la demi-vie des antipsychotiques peut être prolongée chez les patients de plus de 55 ans, la fréquence des réactions indésirables peut être plus élevée dans ce groupe d'âge. Afin de diminuer cette possibilité, il faut réduire, dès que possible après l'adaptation posologique initiale, la dose d'entretien jusqu'à l'obtention de la dose efficace la plus faible et revoir périodiquement la posologie.

Comme un syndrome psychiatrique peut être causé chez les patients âgés par l'emploi de médicaments ou une maladie organique, on ne doit pas entreprendre de traitement antipsychotique avant d'avoir interrompu l'administration du médicament responsable de l'affection ou d'avoir traité la maladie sous-jacente. Les antipsychotiques ne doivent pas être utilisés dans le traitement de maladies non psychiatriques pour lesquelles l'emploi d'autres médicaments est indiqué, car des réactions indésirables secondaires à l'administration d'antipsychotiques sont particulièrement susceptibles de survenir chez les patients âgés.

Mortalité chez les patients âgés atteints de psychose attribuable à la démence

L'efficacité et l'innocuité de Piportil L₄ n'ont pas été évaluées chez les patients âgés atteints de psychose attribuable à la démence. D'après des études menées par observation, l'emploi d'antipsychotiques pourrait accroître le risque de mortalité chez cette population. Piportil L₄ n'est pas indiqué chez les patients atteints de psychose attribuable à la démence.

Effets indésirables vasculaires cérébraux (AVC, etc.) chez les patients âgés atteints de démence

Lors d'études cliniques, on a observé un risque accru d'effets indésirables vasculaires cérébraux chez les patients atteints de démence qui ont reçu un traitement par certains antipsychotiques atypiques. On ne connaît pas le phénomène à l'origine de cette élévation du risque. Les données ne sont pas suffisantes pour déterminer si le risque est plus grand avec Piportil L₄, mais cette éventualité ne peut être exclue. Piportil L₄ n'est donc pas indiqué chez les patients atteints de démence.

Troubles vasculaires

Piportil L₄ doit être employé avec prudence chez les patients qui ont des facteurs de risque ou des antécédents d'AVC.

Système endocrinien et métabolisme

Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose ont été signalés chez des patients traités par Piportil L₄. Une acidocétose diabétique est survenue chez des patients qui ne présentaient pas d'antécédents connus d'hyperglycémie. On doit mesurer la glycémie et le poids corporel des patients avant la mise en route du traitement, puis périodiquement par la suite (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Les patients qui ont reçu un diagnostic de diabète ou qui présentent des facteurs de risque de diabète avant d'entreprendre un traitement par Piportil L₄ doivent faire l'objet d'une surveillance adéquate de la glycémie au cours du traitement (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Hyperprolactinémie

L'emploi des neuroleptiques accroît les taux de prolactine, et cette augmentation persiste lorsque les médicaments sont administrés de façon prolongée. *In vitro*, les résultats d'expériences effectuées sur des cultures de tissu indiquent qu'environ le tiers des cancers du sein chez l'humain sont liés à la prolactine; ce facteur peut se révéler important lorsque l'on songe à prescrire ces médicaments en présence d'un cancer du sein préalablement diagnostiqué. Bien que des perturbations telles que galactorrhée, aménorrhée, gynécomastie et impuissance aient été signalées, la signification clinique de taux élevés de prolactine sérique est inconnue dans la majorité des cas. Une augmentation de néoplasmes mammaires a été observée chez les rongeurs après l'administration prolongée de neuroleptiques. Toutefois, ni les études cliniques ni les études épidémiologiques menées à ce jour n'ont révélé d'association entre l'administration au long cours de ces médicaments et la formation de tumeurs mammaires; on juge que les données dont on dispose actuellement sont trop limitées pour être concluantes.

Lorsqu'elle est associée à un hypogonadisme, une hyperprolactinémie de longue date peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse, tant chez les femmes que chez les hommes.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets neurologiques : Les effets indésirables le plus souvent signalés sont les réactions extrapyramidales (tremblements, rigidité, acathisie, dystonie, dyskinésie, crises oculogyres, opisthotonos, hyperréflexie, sialorrhée), celles-ci se manifestant surtout au cours des premiers jours qui suivent l'injection de Piportil L₄ (palmitate de pipotiazine). La fréquence des réactions extrapyramidales provoquées par Piportil L₄ semble plus élevée que pour certaines autres phénothiazines. Ces réactions peuvent être alarmantes pour le patient; il faut donc l'en prévenir et le rassurer. Ces symptômes extrapyramidaux ont tendance à s'atténuer en cours de traitement, mais il arrive qu'ils dépendent de la dose administrée et peuvent disparaître à la suite d'une réduction de celle-ci. L'emploi d'un antiparkinsonien peut devenir nécessaire pour juguler les réactions graves; en cas d'échec, on peut devoir mettre fin au traitement. Selon les renseignements dont on dispose, il semble que la dyskinésie tardive persistante soit le résultat d'une surcharge importante du produit sur le système extrapyramidal. Par conséquent, il faut user de prudence afin d'éviter un surdosage par Piportil L₄ et ne pas dépasser la dose optimale, par crainte de donner lieu à des réactions extrapyramidales marquées.

Dyskinésie tardive persistante : Comme c'est le cas pour d'autres antipsychotiques, une dyskinésie tardive peut se produire chez les patients recevant un traitement prolongé, voire une fois le traitement terminé. Ce risque semble plus grand chez les patients âgés recevant des doses élevées du médicament, surtout chez les femmes. Les symptômes persistent et semblent irréversibles chez certaines personnes. Ce syndrome se caractérise par des mouvements rythmiques involontaires de la langue, du visage, de la bouche ou des maxillaires (par exemple, protrusion de la langue, gonflement des joues, plissement de la bouche, mouvement de mastication). Parfois, ces phénomènes s'accompagnent de mouvements involontaires des membres.

Il n'existe pas de traitement efficace de la dyskinésie tardive; les antiparkinsoniens sont habituellement impuissants à atténuer les manifestations de ce syndrome. Si de tels symptômes apparaissent, il est recommandé d'interrompre l'administration de tous les antipsychotiques. La reprise du traitement, l'augmentation de la posologie ou le recours à un antipsychotique différent peuvent masquer ce syndrome. Selon certains auteurs, de menus mouvements vermiculaires de la langue peuvent être un signe précoce du syndrome et, si on arrête l'administration du médicament dès l'apparition de ces mouvements, il se peut que le syndrome n'évolue pas davantage. Le médecin peut réduire le risque de survenue de ce syndrome en restreignant l'administration non nécessaire de médicaments neuroleptiques, en réduisant la dose ou en cessant le traitement, dans la mesure du possible dès qu'il a reconnu les manifestations de ce syndrome, en particulier chez les patients âgés de plus de 50 ans.

Effets sur le comportement : Des effets indésirables tels que troubles du sommeil, somnolence, fatigue, insomnie et dépression ont été signalés; dans les cas graves, ceux-ci peuvent commander une réduction de la posologie. Comme c'est le cas pour d'autres phénothiazines, la réactivation ou l'aggravation des processus psychotiques peut survenir à la suite de l'administration de ce médicament.

Chez certains patients, on a pu observer des effets paradoxaux comme de l'agitation, de l'anxiété, de l'impatience, de l'excitation et des rêves bizarres.

Effets visant le système nerveux autonome : la sécheresse de la bouche et les nausées ont été les effets le plus fréquemment observés au cours du traitement par Piportil L₄. On a également noté les effets indésirables suivants : tachycardie, hypotension, syncope, étourdissements, vision brouillée, vomissements, transpiration, congestion nasale et incontinence urinaire. On doit avertir les patients du risque de constipation grave associé au traitement par Piportil L₄ et leur demander d'aviser leur médecin s'ils sont aux prises avec une constipation ou si cette dernière s'aggrave, car ils pourraient devoir prendre des laxatifs.

Les patients atteints de phéochromocytome, d'insuffisance rénale ou vasculaire cérébrale ou encore d'une insuffisance importante de la réserve cardiaque comme l'insuffisance mitrale semblent particulièrement susceptibles de présenter des réactions hypotensives après l'administration de phénothiazines et doivent être surveillés de près s'ils reçoivent Piportil L₄. S'il se produit une hypotension, et qu'il est nécessaire d'administrer un vasopresseur par voie intraveineuse, on devrait utiliser de la norépinéphrine ou de la phényléphrine, mais non de l'épinéphrine, parce que les effets de cette dernière peuvent être inversés par les phénothiazines.

D'autres effets visant le système nerveux autonome ont été observés à la suite de l'administration de phénothiazines : salivation, polyurie, glaucome, paralysie de la vessie, iléus adynamique et fécalome.

Effets visant le métabolisme et les glandes endocrines : anorexie, irrégularité menstruelle, impuissance et augmentation de la soif ont parfois été notées au cours du traitement par Piportil L₄. Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose ont été signalés chez des patients traités par Piportil L₄ (voir la section PRÉCAUTIONS).

Fluctuations de poids, augmentation de l'appétit, œdème périphérique, galactorrhée, gynécomastie et changements dans la libido peuvent également se produire chez les sujets recevant des phénothiazines.

Réactions allergiques ou toxiques : Les effets observés au cours du traitement par Piportil L₄ comprennent le prurit, la dermatite et les éruptions cutanées. On a également signalé d'autres réactions allergiques à la suite de l'administration de phénothiazines : érythème, urticaire, séborrhée, eczéma, dermatite exfoliative et photosensibilité. Il ne faut pas écarter la possibilité d'une réaction anaphylactoïde.

Des dyscrasies sanguines (leucopénie, granulocytopénie, neutropénie, agranulocytose, pancytopenie, purpura thrombocytopénique ou non, éosinophilie, anémie) ont parfois été liées à un traitement par les phénothiazines. Il est donc recommandé d'effectuer un hémogramme avant la mise en route du traitement par Piportil L₄, puis périodiquement au cours du traitement (voir la section MISES EN GARDE).

Si la bouche, les gencives ou la gorge deviennent douloureuses ou s'il survient tout autre symptôme d'infection des voies respiratoires supérieures et que la numération des leucocytes confirme une dépression cellulaire, il faut mettre fin au traitement et prendre sans tarder les mesures appropriées.

Un ictère cholestatique ou une stase biliaire peuvent se manifester, surtout au cours des premiers mois de l'administration du médicament; ces réactions commandent l'interruption immédiate du traitement.

Effets indésirables divers : Divers autres effets indésirables ont été signalés chez les patients traités par des phénothiazines, soit céphalées, asthme, œdème laryngé ou cérébral, œdème de Quincke, altération des protéines du liquide céphalorachidien, syndrome semblable au lupus érythémateux disséminé, hyperpyrexie, modifications de l'ECG et de l'EEG, ainsi qu'hypotension assez grave pour entraîner un arrêt cardiaque fatal. Une pigmentation cutanée, une kératopathie épithéliale et des dépôts sur la cornée et le cristallin ont également été observés au cours d'un traitement au long cours.

On a signalé de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT et des cas isolés de mort subite pouvant être d'origine cardiaque (voir les sections MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS) ainsi que d'autres cas de mort subite inexplicée chez des patients recevant des neuroleptiques phénothiaziniques.

Des cas de thromboembolie veineuse, y compris d'embolie pulmonaire, parfois mortelle, et de thrombose veineuse profonde, ont été associés à l'emploi d'antipsychotiques (voir également la section MISES EN GARDE).

On a signalé la mort soudaine, imprévisible et inexplicable de patients psychotiques hospitalisés recevant des phénothiazines. Des lésions cérébrales ou des convulsions antérieures peuvent constituer des facteurs prédisposants; l'administration de fortes doses du médicament est à éviter chez les épileptiques connus. Peu de temps avant leur mort, plusieurs patients avaient présenté des

aggravations de leur comportement psychotique. L'autopsie a généralement révélé dans ces cas une pneumonite ou une pneumonie aiguë foudroyante, l'aspiration du contenu gastrique ou des lésions intramyocardiques.

Une potentialisation de l'effet des dépresseurs du SNC (barbituriques, narcotiques, analgésiques, alcool, antihistaminiques) peut se produire. La tolérance locale au palmitate de pipotiazine est bonne et les réactions au point d'injection sont rares.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes : En cas de surdosage, on peut généralement observer des manifestations extrapyramidales graves, de l'hypotension, de la léthargie et de la sédation. L'hospitalisation peut être nécessaire au début, et l'étroite surveillance du patient par le médecin s'impose jusqu'à ce que ces symptômes soient bien maîtrisés.

Traitement : Il s'agit essentiellement d'instaurer un traitement de soutien visant la suppression des symptômes. Pour les réactions extrapyramidales graves, administrer un antiparkinsonien approprié. Maintenir les voies respiratoires libres et, en cas d'hypotension grave, injecter de la norépinéphrine ou de la phényléphrine par voie i.v. (et non de l'épinéphrine qui pourrait abaisser davantage la tension artérielle).

Après une période raisonnable, ou si le patient présente des signes de rechute de son affection, reprendre le traitement, mais à plus faible dose.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Piportil L₄ (palmitate de pipotiazine) ne doit être administré qu'en injection intramusculaire. L'emploi de Piportil L₄, phénothiazine à action prolongée, s'est révélé utile dans le traitement d'entretien de schizophrènes chroniques non agités dont l'état a été stabilisé par l'administration de neuroleptiques de plus courte durée d'action, mais qui pourraient bénéficier de l'adoption d'un traitement par un produit injectable à durée d'action prolongée.

Le passage à Piportil L₄ devrait viser à maintenir des résultats cliniques semblables ou supérieurs à ceux qu'assurait l'antipsychotique antérieur chez les patients auxquels on ne peut se fier en ce qui a trait à la prise régulière de médicament oral. Chez les sujets susceptibles de bénéficier de l'emploi d'un neuroleptique à action prolongée, on recommande, avant de passer à Piportil L₄, de cesser l'administration de l'antipsychotique utilisé antérieurement.

La dose initiale et l'intervalle entre les injections ultérieures doivent être établis de façon individuelle, en tenant compte de facteurs tels que l'âge, l'état physique, les symptômes et la gravité de l'affection, ainsi que des produits prescrits antérieurement. Selon les antécédents médicamenteux et les autres facteurs individuels, la dose initiale peut varier de 50 à 100 mg. S'il devient nécessaire

d'obtenir un effet plus marqué sur les symptômes, on recommande généralement d'augmenter la dose par paliers de 25 mg toutes les 2 ou 3 semaines. La dose optimale et l'intervalle entre les injections seront fonction de la réponse du patient. Une seule injection de Piportil L₄ peut maîtriser les symptômes schizophréniques pendant 3 à 6 semaines. Toutefois, il est souvent possible d'obtenir une réponse thérapeutique suffisante en administrant de 75 à 150 mg toutes les 4 semaines. Certains sujets peuvent ne pas avoir besoin de plus de 25 à 50 mg toutes les 4 semaines alors que, chez d'autres, l'administration d'une dose allant jusqu'à 250 mg peut être nécessaire.

Chez les sujets âgés de plus de 50 ans, on utilisera des doses plus faibles au début du traitement par Piportil L₄.

Il ne faut pas augmenter la posologie pour allonger l'intervalle entre les injections. Certains sujets montrent de bons résultats à des doses plus faibles administrées toutes les 3 semaines. Il est essentiel que le médecin suive l'état de son patient de très près, afin d'administrer la plus faible dose d'entretien efficace et, le cas échéant, d'adapter la posologie pour éviter le surdosage et les effets indésirables incommodes.

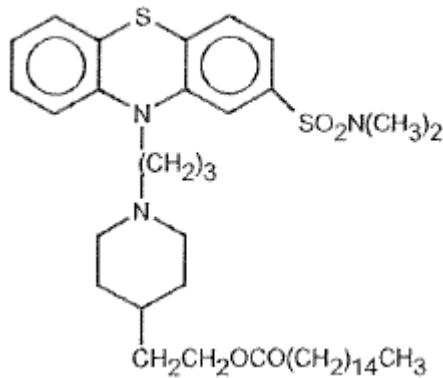
Bien que la fréquence des réactions extrapyramidales soit élevée, il ne faut prescrire un antiparkinsonien qu'en présence de symptômes manifestes. Les antiparkinsoniens ne doivent pas être employés à titre prophylactique contre ces réactions.

Pour injecter Piportil L₄, il faut utiliser une seringue sèche et une aiguille dont le calibre est d'au moins 21. L'emploi d'une aiguille ou d'une seringue humide peut brouiller la solution.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

La dénomination chimique du palmitate de pipotiazine est le 3-diméthylsulfamoyl-10-[3-(4-palmitoyloxyéthylpipéridino)propyl]phénothiazine

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{40}H_{63}N_3O_4S_2$

Masse moléculaire : 714,1

Conservation : Conserver à une température ambiante se situant entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière.

PRÉSENTATIONS

Solution injectable par voie intramusculaire dosée à 25 mg/mL : Chaque mL contient 25 mg de palmitate de pipotiazine. Ingrédients non médicinaux : huile de sésame. Ampoule de 1 mL, boîte de 5.

Solution injectable par voie intramusculaire dosée à 50 mg/mL : Chaque mL contient 50 mg de palmitate de pipotiazine. Ingrédients non médicinaux : huile de sésame. Ampoule de 1 mL, boîte de 5; ampoule de 2 mL, boîte de 5.

PHARMACOLOGIE

Dans des études comparatives menées sur la thiopropérazine et la fluphénazine, la pipotiazine base a exercé les actions suivantes sur le SNC :

Technique	Espèce	Voie d'admin.	DE ₅₀ (mg/kg)		
			PIPOTIAZINE	THIOPROPÉRAZINE	FLUPHÉNAZINE
Potentialisation de la narcose par l'hexobarbital	souris	orale	35	35	7,5
Activité hypothermisante	souris	orale	35	100	7
Hypomotilité	souris	orale	19	40	2
Traction	souris	s.-c.	20	120	3,5
		orale	50	120	10
Bataille	souris	s.-c.	3,5	2,5	0,7
		orale	10	15	0,9
		orale	10	40	4,5
Catalepsie	souris	orale	5	6	1
	rat	s.-c.	1,5	1	0,4
		orale	7	6	1
Activité antiamphtaminique (stéréotypies)	rat	s.-c.	0,30	0,15	0,07
		orale	4,5	2,5	0,65
Activité antiapomorphinique (stéréotypies)	rat	s.-c.	0,45	0,50	0,1
	chien	s.-c.	0,002	0,003	0,013
		orale	0,013	0,005	0,045

Chez le chien, l'administration d'une dose unique de palmitate de pipotiazine (0,320 mg/kg par voie s.-c.) a entraîné une diminution des vomissements provoqués par l'apomorphine pendant des périodes allant jusqu'à 56 jours.

Chez la souris, le palmitate de pipotiazine administré à raison de 25 mg/kg par voie s.-c. a exercé un effet protecteur contre la toxicité de la dextroamphétamine jusqu'à 14 jours après l'emploi.

L'administration d'une seule dose de palmitate de pipotiazine chez le rat a inhibé le comportement stéréotypé (lèchement, rongement) provoqué par l'amphétamine pendant une période allant jusqu'à 49 jours. La DE₅₀ minimale dans ce test était de 4,3 mg/kg et l'effet maximal a été observé après 2 ou 3 jours. Les mouvements stéréotypés de la bouche provoqués par l'apomorphine chez le rat ont été inhibés pendant environ 13 jours après l'injection du palmitate de pipotiazine (5 et 10 mg/kg par voie s.-c.).

Chez le chien anesthésié par le pentobarbital, l'administration du palmitate de pipotiazine (10 mg/kg par voie i.m.) n'a entraîné aucun effet notable sur les appareils cardiovasculaire et respiratoire. Le produit s'est révélé dénué de tout effet anticholinergique et n'a manifesté que de faibles propriétés antiadrénergiques.

La pharmacocinétique du palmitate de pipotiazine a été étudiée chez le rat et le chien au moyen du produit marqué au tritium. On a constaté que le produit s'éliminait très lentement, 50 % de la radioactivité totale étant encore présente dans l'organisme de 20 à 30 jours après l'injection, et 10 %, après 80 jours. La demi-vie du palmitate de pipotiazine était d'environ 15 jours, les taux sanguins demeurant en général constants de 6 à 25 jours après l'injection. Toutefois, il convient de souligner que pendant toute la durée de la période d'observation, 95 % de la radioactivité totale se retrouvait au point d'injection, surtout sous forme de palmitate de pipotiazine. Le produit est hydrolysé par les estérases du sang et des tissus et libère la pipotiazine, qu'on retrouve en faibles concentrations dans le sang, les tissus cérébraux, les viscères et la peau. Le produit subit une recirculation entérohépatique et est excrété principalement dans les fèces, l'élimination urinaire ne représentant que 10 % de l'excrétion totale. Le palmitate de pipotiazine, la pipotiazine base et le sulfoxyde de pipotiazine ne représentent que 2 % à 7 % de l'excrétion urinaire totale, ce qui semble indiquer que, comme pour les autres phénothiazines, les dérivés hydroxylés et glycuconjugués sont les principaux métabolites qu'on peut retrouver dans l'urine.

TOXICITÉ

Études de toxicité aiguë

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL ₅₀ MG/KG
Souris	i.p.	> 1200
Rat	i.p.	> 500
Chien	i.m.	> 200
Lapin	i.m.	> 200

Aux doses employées, on a observé les symptômes suivants : sédation marquée, dépression neuromusculaire et retard de croissance.

Études de toxicité subaiguë et chronique

Espèce	Voie d'administration	Dose mg/kg/sem.	Durée de l'étude	Observation
Rat	i.m.	0; 1; 3; 9	2 mois	Augmentation de la prise de poids chez les femelles.
Chien	i.m.	0; 1; 3; 9	2 mois	Augmentation de la SGPT à la fin de l'étude chez 1 des chiens ayant reçu 9 mg/kg/sem.
Rat	i.m.	0; 2,5; 5; 15	18 mois	Diminution de la consommation de nourriture et de la prise de poids aux 2 doses les plus élevées. Augmentation de la prise de poids chez les femelles recevant 2,5 mg/kg/sem. À toutes les doses, diminution du poids de l'utérus chez les femelles et, chez les mâles, diminution du poids du foie, ainsi qu'augmentation du poids de l'hypophyse chez les 2 sexes. Tumeurs mammaires bénignes chez 4 des 30 mâles à la dose de 15 mg/kg/sem. Œdème au point d'injection, surtout chez les mâles.
Chien	i.m.	0; 2,5; 5; 15	12 mois	Augmentation de la prise de poids et du taux des graisses de l'organisme, mais non en fonction des doses. Congestion minimale de la surface des muqueuses à l'entrée des urètres dans la vessie chez plusieurs animaux. Diminution du poids de la prostate, des testicules et des ovaires. Réduction du poids de l'utérus aux 2 doses les plus élevées. Signes histologiques d'un retard de maturation de la prostate chez les mâles, et des ovaires, utérus et glandes mammaires chez les femelles. Occasionnellement, régions interstitielles « spumeuses » pâles au point d'injection.

Études de reproduction

Espèce	Sexe	Dose (mg/kg)	ADMINISTRATION		Observation
			Voie	Moment	
Souris	F	0; 10; 20; 40	s.-c.	4 ^e , 7 ^e , 10 ^e et 13 ^e jours de la gestation	Aucune activité tératogène ni embryotoxique. Croissance intra-utérine et développement postnatal normaux.
Rat	M	0; 2,5; 5; 15	i.m.	Chaque semaine, pendant 11 semaines avant l'accouplement et pendant la période d'accouplement	Diminution de fertilité à la dose de 5 mg/kg/sem.; cet effet n'était pas lié à la dose et l'indice de fertilité est resté dans les limites de la normale.
Rat	F	0; 0,5; 2,5; 5; 15	i.m.	Chaque semaine, pendant 2 semaines avant l'accouplement, puis au cours de l'accouplement, de la gestation et de la lactation	Aux doses de 2,5 mg/kg/sem. et plus, modifications des cycles œstraux et évolution vers une phase diœstrale permanente, ainsi que diminution de l'indice de fertilité; une certaine toxicité fœtale aux 2 doses les plus élevées.
Rat	F	0; 10; 20; 40	i.m.	4 ^e , 7 ^e , 10 ^e et 13 ^e jours de la gestation	Aucune activité tératogène ni embryotoxique.
Rat	F	0; 2,5; 5; 15	i.m.	14 ^e et 21 ^e jours de la gestation et 7 ^e et 14 ^e jours de la lactation	Aucun changement noté quant au comportement et à l'apparence en général, ni au poids, à la survie des petits, à la durée moyenne de la gestation et au nombre moyen de petits par portée.
Lapin	F	0; 5; 10; 20	i.m.	4 ^e , 7 ^e , 10 ^e et 13 ^e jours de la gestation	Aucun effet tératogène. Augmentation du taux de résorption et légère inhibition de la croissance fœtale intra-utérine, aux 2 doses les plus élevées.

Études du pouvoir carcinogène

Espèce	Voie d'admin.	Dose (mg/kg/sem.)	Durée de l'étude	Observation
Souris	s.-c.	0 ; 5 ; 10	18 mois	Diminution du gain pondéral au cours des 15 premiers mois de traitement chez les mâles recevant 15 mg/kg/sem. Diminution du taux de survie chez les femelles. Les examens histopathologiques ont révélé une fréquence plus élevée d'adénomes hypophysaires tant chez les mâles que chez les femelles, des adénocarcinomes des glandes mammaires et de la fibrose kystique chez les femelles et des changements non néoplasiques dans les vésicules séminales des mâles (dilatation et inflammation chronique); fréquence plus faible de lymphosarcomes chez les 2 sexes et changements ovariens liés à l'âge chez les femelles traitées.

Rat	i.m.	0 ; 5 ; 15 21 mois suivis d'une période de 3 mois sans traitement	Diminution du gain pondéral chez les mâles aux 2 doses utilisées et chez les femelles, à la plus forte dose. À la dose de 15 mg/kg/sem., augmentation du nombre de mâles présentant des adénomes hypophysaires et du nombre de mâles et de femelles atteints d'inflammation chronique des canaux biliaires; à la dose de 5 mg/kg/sem., augmentation du nombre de femelles présentant de la fibrose kystique et une calcification intestinale, et du nombre de mâles atteints d'inflammation chronique des vésicules séminales aux 2 doses utilisées, augmentation du nombre de femelles présentant une calcification pulmonaire et du nombre de mâles présentant une calcification rénale et thyroïdienne, ulcération des pattes, hémotocystes surrénaux, inflammation chronique de la prostate et fibrose kystique mammaire; chez les femelles traitées, diminution de l'hématocrite proportionnelle aux doses le 24 ^e mois; chez les femelles soumises aux doses élevées, diminution de l'hématocrite et des érythrocytes le 21 ^e mois et diminution significative des érythrocytes et de l'hémoglobine le 24 ^e mois (la plupart des valeurs étaient dans les limites de la normale).
-----	------	----------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

BIBLIOGRAPHIE

1. Cubeddu LX. QT prolongation and fatal arrhythmias: a review of clinical implications and effects of drugs. *American Journal of Therapeutics* 2003;10(6):452-7.
2. Dencker SJ, Frankenberg K, Malm U, Zell B. A controlled one-year study of pipothiazine palmitate and fluphenazine decanoate in chronic schizophrenic syndromes. *Acta Psychiatr Scand* 1973;Suppl 241:101-18.
3. Fenichel RR, Malik M, Antzelevitch C, Sanguinetti M, Roden DM, Priori SG, et al. Drug-induced torsades de pointes and implications for drug development. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15(4):475-95.
4. Gallant DM, Mielke D, Bishop G, Oelsner T, Guerrero-Figueroa R. Pipothiazine palmitate: an evaluation of a new long-acting intramuscular antipsychotic agent in severely ill schizophrenic patients. *Diseases of the Nervous System* 1975;36(4):193-6.
5. Gerlach J, Nyeberg O, Prieto R. General evaluation of pipothiazine palmitate (19,552 R.P.) in hospitalized schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1973;Suppl 241:69-74.
6. Guerrero-Figueroa R, Guerrero-Figueroa E, Gallant DM, De la Vega H. Effects of pipothiazine palmitate on CNS structures: Neurophysiological and behavioral correlations. *Curr Ther Res* 1974;16(6):659-68.
7. Hakola A. Pilot trials with long-acting pipothiazine injections. *Acta Psychiatr Scand* 1973;Suppl 241:31-42.
8. Imlah NW, Murphy KP. A preliminary evaluation of pipothiazine palmitate in schizophrenia. *Current Medical Research & Opinion* 1975;3(3):169-74.
9. Jain RC, Ananth JV, Klingner A, Ban TA, Lehmann HE. Uncontrolled study with pipothiazine palmitate. *Int J of Clin Pharm Ther Toxicology* 1973;7(1):32-6.
10. Jain RC, Ananth JV, Lehmann HE, Ban TA. A comparative study with pipothiazine palmitate and fluphenazine enanthate in the treatment of schizophrenic patients. *Curr Ther Res* 1975;18(4):585-9.
11. Julou L, Bourat G, Ducrot R, Fournel J, Garret C. Pharmacological study of Pipothiazine (19,366 R.P.) and its undecylenic (19,551 R.P.) and palmitic (19,552 R.P.) esters. *Acta Psychiatr Scand* 1973;Suppl 241:9-30.
12. Kenbubpha K, Silpakit C. Association between antipsychotics and sudden death in psychotic in-patients. *International Medical Journal* 2002;9(1):27-31.

13. Kristjansen P, Dencker SJ, Elley J, Hakola A, Heshe J, Malm U, *et al.* Clinical experience with pipothiazine palmitate (19,552 R.P.) in Nordic countries. Report of a multi-centre investigation. *Acta Psychiatr Scand* 1973;Suppl 241:51-6.
14. Lambert PA. Le palmitate de pipothiazine ou 19,552 R.P. neuroleptique à longue durée d'action (quatre 4 cinq semaines). Communication au V^e Congrès mondial de psychiatrie. Mexico, 28 novembre – 4 décembre 1971.
15. Mehtonen OP, Aranko K, Malkonen L, Vapaatalo H. A survey of sudden death associated with the use of antipsycgotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:58-64.
16. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiat* 2001;58(12):1161-7.
17. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SHL. Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Brit J Psychiat* 2002;180:515-22.
18. Robak OH. Pipothiazine palmitate (19,552 R.P.) in the long-term treatment of chronic psychoses. A controlled trial on in-patients. *Acta Psychiatr Scand* 1973;Suppl 241:83-94.
19. Saint-Laurent JS, Carle R, Dumais B, Domingue D. Monthly intermittent chemotherapy of chronic schizophrenic outpatients with pipothiazine palmitate. *Can Psychiat Assoc J* 1974;19(6):583-91.
20. Salvesen C, Vaksdal K. General evaluation of pipothiazine palmitate in hospitalized and open ward patients with functional psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1973;Suppl 241:57-67.
21. Simpson GM, Varga V. Pipothiazine palmitate: a new depot neuroleptic. *Curr Ther Res* 1975;17(3):276-80.
22. Singh AN. Pipothiazine palmitate in the treatment of chronic schizophrenics. A standard-controlled clinical trial. *Données internes de Poulenc Ltée.* Montréal, Canada.
23. Singh AN. Pipothiazine palmitate as a maintenance therapy in chronic schizophrenic patients: a long-term follow-up study. *Données internes de Poulenc Ltée.*, Montréal, Canada.
24. Taylor DM. Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiat Scand* 2003;107(2):85-95.

25. Villeneuve A, Pires A, Jus A, Lachance R, Drolet A. A long-term pilot study of pipothiazine palmitate in chronic schizophrenia. *Curr Ther Res* 1972;14(11):696-706.
26. Zeltser D, Justo D, Halkin A, Prokhorov V, Heller K, Viskin S. Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine* 2003;82(4):282-90.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **PIPORTIL**[®] L₄

Solution injectable de palmitate de pipotiazine

Le présent dépliant s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Piportil L₄. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Piportil L₄ est indiqué chez l'adulte pour traiter les symptômes des formes non agitées de schizophrénie chronique.

Effets de ce médicament :

Piportil L₄ aide à atténuer et à maîtriser les symptômes de la schizophrénie.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas employer Piportil L₄ dans l'une ou l'autre des circonstances suivantes :

- Si vous êtes allergique à Piportil L₄, à l'un de ses ingrédients (voir la section **Ingrédients non médicinaux**) ou aux phénothiazines (type d'antipsychotique);
- Si vous présentez une défaillance soudaine de la circulation sanguine, une altération de la conscience ou un état comateux, en particulier si ces états sont attribuables à l'alcool ou à des médicaments.
- Si vous souffrez de dépression grave;
- Si vous souffrez d'une maladie du foie;
- Si vous souffrez d'une maladie du sang;
- Si vous souffrez d'une maladie du rein;
- Si vous présentez un phéochromocytome (tumeur des glandes surrénales);
- Si vous êtes atteint d'une maladie grave du cœur ou des vaisseaux sanguins;
- Si vous présentez des lésions cérébrales actuelles ou passées;
- Si vous prenez de fortes doses de médicaments qui vous endorment.

Piportil L₄ n'est pas indiqué chez l'enfant ni chez la

personne âgée souffrant de démence (déclin mental).

Ingrédient actif :

Palmitate de pipotiazine

Ingrédients non médicinaux :

Huile de sésame

Formes posologiques :

Formes injectables dans le muscle :

- 25 mg/mL
- 50 mg/mL

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Au début du traitement, Piportil L₄ peut entraîner de la somnolence ou une baisse de la vigilance chez certaines personnes. Vous devriez vous abstenir de conduire un véhicule automobile ou de faire fonctionner des machines ou de participer à des activités qui demandent votre totale vigilance tant que vous n'aurez pas acquis la certitude que Piportil L₄ ne vous affecte pas sur ce plan.

Vous devriez prendre des précautions particulières pour ne pas vous exposer à la chaleur intense ou à certains insecticides. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien pour de plus amples renseignements à ce sujet.

Les personnes âgées de plus de 55 ans sont plus exposées aux effets secondaires.

Si vous êtes une personne âgée et que vous souffrez de constipation grave, veuillez consulter sans tarder votre médecin.

Des troubles musculaires, neurologiques, cardiaques, vasculaires, visuels, cutanés ou respiratoires, de même que de l'hyperglycémie peuvent se produire chez certains patients qui suivent un traitement par Piportil L₄ (voir la section **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**).

Effets sur les nouveau-nés :

Dans certains cas, les bébés de mères ayant pris Piportil L₄ pendant leur grossesse ont présenté des symptômes graves qui ont nécessité l'hospitalisation de ces nouveau-nés. Il arrive que ces symptômes disparaissent spontanément.

Vous devez obtenir sans délai des soins médicaux d'urgence si votre nouveau-né a de la difficulté à respirer, s'il est excessivement somnolent, s'il présente une rigidité ou, au contraire, un relâchement musculaire (comme une poupée de chiffon), s'il tremble ou s'il a de la difficulté à se nourrir.

Avant de prendre Piportil L₄, assurez-vous d'aviser votre médecin si vous avez une des maladies suivantes :

- maladies du cœur ou des vaisseaux sanguins;
- antécédents de maladie vasculaire cérébrale, telle qu'un accident vasculaire cérébral (AVC) et un accident ischémique transitoire (mini-AVC),
- constipation ou occlusion intestinale (blocage);
- tumeur ou lésion du cerveau actuelle ou passée;
- crises convulsives actuelles ou passées (p. ex., épilepsie, y compris chez les membres de votre famille);
- cancer du sein.

Vous devrez aussi aviser votre médecin :

- si vous devez subir une opération (ou toute intervention nécessitant une anesthésie);
- si vous êtes enceinte ou pensez le devenir;
- si vous allaitez.

Vous devrez passer périodiquement des examens de la fonction hépatique (du foie) et des analyses de sang durant votre traitement par Piportil L₄, et aussi des examens de la fonction rénale si vous suivez un traitement de longue durée.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Piportil L₄ peut augmenter les effets de l'alcool. Ne buvez pas d'alcool si vous prenez Piportil L₄.

Avant de prendre des médicaments sur ordonnance, des médicaments en vente libre ou des produits à base d'herbes médicinales, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Piportil L₄ peut augmenter les effets d'autres médicaments qui causent de la somnolence. Voici certains exemples de ces médicaments :

- Médicaments contre les allergies
- Médicaments pour dormir
- Médicaments contre la douleur
- Médicaments contre les crises convulsives
- Médicaments contre la dépression
- Médicaments contre la maladie mentale

Piportil L₄ peut fausser les résultats de certains tests de grossesse; renseignez-vous auprès de votre médecin ou de

votre pharmacien à ce sujet.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Piportil L₄ s'administre par injection dans le muscle.

- Votre médecin a établi la dose qui vous convenait le mieux en fonction de vos besoins et de votre situation personnelle.

La dose initiale peut être de 50 mg à 100 mg. Votre médecin pourrait décider de commencer le traitement avec des doses plus faibles, en particulier si vous avez plus de 50 ans.

Si nécessaire, votre médecin peut augmenter votre dose, généralement de 25 mg toutes les 2 ou 3 semaines.

En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin déterminera la dose optimale et l'intervalle entre les injections.

Vous pourriez ressentir des effets secondaires si vous arrêtez de prendre votre médicament brusquement. Ne cessez pas de prendre votre médicament sans en avoir d'abord parlé à votre médecin.

Surdose :

Si vous avez reçu une dose excessive de Piportil L₄, cela pourrait se manifester par des spasmes, de la rigidité musculaire, des tremblements, une altération des mouvements volontaires, de la faiblesse, de la somnolence et une baisse de pression sanguine.

Si vous avez reçu trop de Piportil L₄, rendez-vous tout de suite au cabinet de votre médecin, à l'urgence la plus proche ou au centre antipoison de votre région.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Piportil L₄ peut, comme tout autre médicament, causer certains effets secondaires. Si vous éprouvez de tels effets, parlez-en à votre médecin.

Les réactions au point d'injection sont rares.

Voici certains des effets secondaires possibles :

- Changement de l'appétit, constipation, sécheresse

de la bouche, augmentation de la soif, congestion nasale, nausées, incontinence urinaire, transpiration, vomissements et variation de poids.

- Agitation, anxiété, rêves bizarres, étourdissements, excitation et impatience musculaire.
- Changement de la libido, augmentation du volume des glandes mammaires chez l'homme, impuissance, sécrétion de lait, perturbation du cycle menstruel, œdème périphérique (gonflement des jambes, des chevilles et des pieds).
- Votre peau pourrait être plus sensible à la lumière du soleil.

Les effets secondaires qui pourraient justifier une diminution de votre dose sont :

- la somnolence, la fatigue, l'insomnie, une humeur triste et les troubles du sommeil.

Avant d'amorcer le traitement par Piportil L₄, votre médecin devrait mesurer votre poids corporel et continuer de le surveiller tout au long du traitement.

Avant que vous commenciez à prendre Piportil L₄, votre médecin devrait procéder à des analyses sanguines destinées à surveiller votre taux de glucose sanguin (glycémie) ainsi que votre nombre de globules blancs (cellules sanguines servant à combattre les infections). Il devrait continuer à surveiller ces paramètres sanguins aussi longtemps que vous suivez votre traitement.

Si votre taux de prolactine (mesuré par une analyse sanguine) est élevé et si vous présentez une affection appelée *hypogonadisme*, vous pourriez être exposé à un risque accru de fracture en raison de l'ostéoporose. Ce problème touche autant les hommes que les femmes.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme ou effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Rigidité musculaire, spasmes, altération des mouvements volontaires, mouvements des yeux vers le haut, exagération des réflexes, bavage			√
Peu fréquent			
Réactions allergiques: éruption cutanée, rougeurs ou démangeaisons			√
Infection respiratoire, fièvre, symptômes de type grippal, toux, respiration difficile ou accélérée			√
Douleurs dans la bouche, dans les gencives ou dans la gorge, douleurs abdominales ou jaunisse			√
Accélération ou irrégularité des battements cardiaques, baisse ou hausse de la pression sanguine			√
Vue brouillée, d'autres troubles visuels		√	
Sueurs abondantes, confusion, obscurcissement de la conscience			√
Contractions musculaires, mouvements involontaires du visage ou de la langue		√	
Douleur, enflure, rougeur ou sensation de chaleur au bras ou à la jambe, douleur à la poitrine, anxiété, toux et crachement de sang			√
Hyperglycémie (taux de sucre trop élevé dans le sang), avec des symptômes tels que: augmentation de la soif, diminution de l'appétit, nausées ou vomissements		√	
Érection prolongée (durant plus de 4 heures) et douloureuse			√
Survenue de constipation ou aggravation de la constipation		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de Piportil® L₄, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver ce médicament à une température ambiante se situant entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière.

Garder en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables que vous croyez associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de 3 façons :

- En ligne, à l'adresse :
www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste, à l'adresse :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Vous trouverez les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices relatives à la déclaration d'effets indésirables sur le site Web de MedEffect^{MC} Canada, au www.santecanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets indésirables, veuillez consulter votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière restent les meilleures sources d'information pour vous renseigner sur votre maladie et votre traitement. Si vous avez d'autres questions, n'hésitez pas à les leur poser.

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit au www.sanofi-aventis.ca ou en communiquant avec le promoteur : sanofi-aventis Canada Inc., 2150, boul. Saint-Elzéar Ouest, Laval (Québec) H7L 4A8, au 1-800-265-7927.

Ce dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 31 octobre 2011