

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrORAP<sup>®</sup>**

Pimozide en comprimés

2 mg et 4 mg

USP

Antipsychotique

Numéro de contrôle de la présentation : N05AG02

**AA PHARMA INC.**  
1165 Creditstone Road, Unit #1  
Vaughan (Ontario)  
L4K 4N7

Date de préparation :  
22 février 2019

Numéro de contrôle : 215811

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	15
SURDOSAGE.....	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	16
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	17
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	17
 <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	 <b>18</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	19
TOXICOLOGIE.....	21
RÉFÉRENCES.....	26
 <b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS.....</b>	 <b>28</b>

**PRORAP®**

Pimozide en comprimés

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ****RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique/concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Comprimés : 2 mg, 4 mg	Croscarmellose sodique, lactose anhydre, stéarate de magnésium.  <b>Les comprimés à 4 mg</b> renferment aussi les ingrédients suivants : laque d'aluminium contenant de l'indigotine à 12-14 % (bleu n° 2), et laque d'aluminium jaune D&C n° 10 à 14-18 %.

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

ORAP® (pimozide) est indiqué pour la prise en charge des manifestations de la schizophrénie chronique dont les principales manifestations n'incluent pas l'excitation, l'agitation ou l'hyperactivité.

ORAP® cause relativement peu de sédation et peut être pris une fois par jour.

ORAP® n'est pas indiqué pour la prise en charge des patients souffrant de manie ou de schizophrénie aiguë.

**Gériatrie (≥ 65 ans) :**

**ORAP® n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence.** L'innocuité et l'efficacité d'ORAP® n'ont pas été étudiées chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, encadré sur les mises en garde et les précautions importantes, et Populations particulières).

**Pédiatrie (< 18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité d'ORAP® n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 18 ans.

## CONTRE-INDICATIONS

ORAP® (pimozide) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients contenus dans la préparation ou à une composante du contenant (voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- La dépression du système nerveux central, une lésion cérébrale, les états comateux, les troubles hépatiques, l'insuffisance rénale, le phéochromocytome et les dyscrasies sanguines. Il ne doit pas être utilisé en cas de troubles dépressifs ou de syndrome parkinsonien.
- Les patients atteints d'un syndrome congénital du QT long ou ayant des antécédents familiaux de ce syndrome, de même que les patients ayant des antécédents d'arythmie cardiaque ou de torsade de pointes. Un ECG est donc recommandé avant le traitement afin d'écartier ces affections. ORAP® ne doit pas être administré en cas d'allongement acquis de l'intervalle QT, par exemple, en association avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES), en cas d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie avérées, ou de bradycardie significative sur le plan clinique.
- Son association avec des médicaments qui inhibent le CYP 3A4 (comme les antimycotiques de type azole, les inhibiteurs de la protéase antiviraux, les antibiotiques macrolides et la néfazodone) ou le CYP 2D6 (comme la quinidine). L'inhibition de l'une ou de ces deux enzymes (CYP 3A4 et CYP 2D6) des systèmes du cytochrome P450 peut entraîner l'augmentation des concentrations sanguines de pimozide et accroître le risque d'allongement du QT (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Le traitement des tics simples ou des tics différents de ceux qui sont associés au syndrome de Gilles de La Tourette.
- L'association avec des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine comme la sertraline, la paroxétine, le citalopram et l'escitalopram (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Une anesthésie locale ou rachidienne prévue.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence :

Les patients âgés atteints de démence, traités par des antipsychotiques atypiques, courent un risque accru de décès comparativement à ceux qui reçoivent un placebo. Les analyses de 13 essais

contrôlés par placebo menés auprès de ces patients sous divers antipsychotiques atypiques (durée usuelle de 10 semaines) ont révélé une augmentation moyenne de 1,6 fois du taux de décès chez les patients traités par ces médicaments. Bien que les causes de décès aient été variées, la plupart des décès semblaient être de nature cardiovasculaire (p. ex. insuffisance cardiaque, décès soudain) ou infectieuse (p. ex. pneumonie) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Utilisation chez les patients âgés atteints de démence).

### **Généralités**

**Régulation de la température corporelle :** l'incapacité de l'organisme à diminuer sa température centrale a été attribuée à des antipsychotiques. L'hyperpyrexie a été rapportée avec d'autres antipsychotiques. Des soins adéquats sont conseillés lorsqu'on prescrit ORAP<sup>®</sup> (pimozide) à des patients qui se mettent dans des conditions propices à une élévation de la température centrale, par exemple la pratique d'exercices vigoureux, l'exposition à une chaleur extrême, la prise de médicaments concomitants dotés d'une activité anticholinergique ou le fait d'être sujet à la déshydratation.

### **Appareil cardiovasculaire**

Il y a eu des rapports de cas très rares d'allongement de l'intervalle QT, d'arythmies ventriculaires et de torsade de pointes chez les patients qui n'avaient pas de facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, qui ont pris des doses thérapeutiques d'ORAP<sup>®</sup>, ou un surdosage. La tachycardie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire (qui ont parfois été mortelles) ont aussi été signalées, en plus de rapports (quoique très rares) de décès soudains et d'arrêts cardiaques.

Comme c'est le cas des autres neuroleptiques, des cas de décès soudains ou imprévus ont été rapportés avec ORAP<sup>®</sup> aux doses recommandées et en cas de surdosage.

Beaucoup de médicaments causant un allongement de l'intervalle QT/QTc augmenteraient le risque de torsade de pointes. Le risque de torsade de pointes augmente généralement avec l'ampleur de l'allongement QT/QTc produit par le médicament. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou se manifester chez le patient sous forme d'étourdissement, de palpitations, de syncope ou de convulsions. Si elle persiste, la torsade de pointes peut évoluer vers une fibrillation ventriculaire et une mort cardiaque subite.

Il faut effectuer un ECG avant l'instauration du traitement par ORAP<sup>®</sup> ainsi que périodiquement par la suite (même s'il n'existe aucune donnée probante indiquant qu'une surveillance périodique par ECG réduit le risque de torsade de pointes). En cas de changements de la repolarisation (allongement de l'intervalle QT, changements de l'onde T ou apparition d'une onde U) ou d'arythmies, il faut revoir la pertinence du traitement par ORAP<sup>®</sup> chez ces patients. Ces changements doivent être surveillés de près, et on doit diminuer leur dose d'ORAP<sup>®</sup> ou interrompre le traitement. Si les segments QT ou QTc dépassent 500 ms, il faut arrêter ORAP<sup>®</sup>.

Lorsqu'on soupçonne un risque accru de torsade de pointes lors du traitement par un médicament qui allonge l'intervalle QT/QTc, une prudence particulière s'impose si on doit administrer ORAP<sup>®</sup> ou il faut éviter de l'administrer dans ce contexte. Parmi les facteurs de risque liés à la torsade de pointes dans la population générale, citons les suivants :

- appartenance au sexe féminin;

- âge de 65 ans ou plus;
- allongement de l'intervalle QT/QTc avant le traitement;
- présence de variantes génétiques ayant des effets sur les canaux ioniques cardiaques;
- protéines de régulation, surtout les syndromes congénitaux du QT long;
- antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT ou de mort cardiaque subite avant l'âge de 50 ans;
- cardiopathie (p. ex. ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, hypertrophie ventriculaire gauche, myocardiopathie, trouble de la conduction);
- antécédents d'arythmies (surtout d'arythmies ventriculaires, de fibrillation auriculaire ou de défibrillation auriculaire récente);
- déséquilibres électrolytiques (p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie);
- bradycardie (< 50 battements par minute);
- troubles neurologiques aigus (p. ex. hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien);
- carences nutritionnelles (p. ex. troubles de l'alimentation, diètes extrêmes);
- diabète sucré;
- neuropathie autonome;
- dysfonction hépatique, dysfonction rénale et/ou métaboliseurs insuffisants phénotypiques/génotypiques des isoformes enzymatiques métabolisant les médicaments, si ces anomalies sont pertinentes pour l'élimination du médicament.

Les prescripteurs de médicaments qui allongent l'intervalle QT/QTc doivent informer leurs patients sur la nature et les implications des changements observés à l'ECG, les maladies et les troubles sous-jacents qui sont considérés comme des facteurs de risque, les interactions médicamenteuses démontrées et prévues, les symptômes évoquant une arythmie, les stratégies de prise en charge du risque et d'autres renseignements pertinents concernant l'emploi du médicament.

Risque d'hypotension : très rarement, l'hypotension peut survenir. Il faut surveiller les patients sous ORAP® pour vérifier s'ils présentent des signes d'hypotension. Certains sujets, surtout les personnes âgées ou incapables, ont démontré une hypotension transitoire pendant plusieurs heures suivant l'administration du médicament.

### **Système endocrinien et métabolisme**

Les effets hormonaux des antipsychotiques/neuroleptiques incluent l'hyperprolactinémie, qui peut causer une galactorrhée, une gynécomastie, une oligoménorrhée ou une aménorrhée, et une dysfonction érectile.

Les expériences sur culture tissulaire *in vitro* indiquent qu'environ un tiers des cancers du sein chez l'humain sont dépendants de la prolactine, un fait pertinent si on envisage de prescrire ces médicaments à une personne présentant un cancer du sein. Suivant l'administration de médicaments neuroleptiques à long terme à des rongeurs, on a noté une augmentation des taux de néoplasmes mammaires. La signification clinique de l'augmentation des taux de prolactine sérique est inconnue pour la plupart des patients. Aucune étude clinique ou épidémiologique réalisée jusqu'à présent n'a démontré de lien entre l'administration à long terme de ces médicaments et la

tumorigenèse mammaire, mais les données actuelles sont considérées comme 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.

Hyperglycémie : Une acidocétose diabétique s'est manifestée chez des patients ne présentant 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.

### **Appareil digestif**

Effets anti-émétiques : comme c'est le cas des autres antipsychotiques, ORAP® a un effet anti-émétique important. La prudence s'impose donc dans les cas où la suppression des nausées et des vomissements peut entraver le diagnostic d'un trouble physique sous-jacent.

### **Appareil génito-urinaire**

De rares cas de priapisme ont été rapportés chez des personnes prenant des antipsychotiques comme ORAP®. Cette réaction indésirable, à l'instar de l'emploi d'autres antipsychotiques, ne semblait pas être en corrélation avec la dose administrée ou avec la durée du traitement.

### **Sang**

On a signalé des cas de neutropénie, de leucopénie, de granulocytopénie, d'agranulocytose et d'anémie pendant la prise d'antipsychotiques. C'est pourquoi on recommande d'effectuer un hémogramme complet avant l'instauration du traitement par ORAP®, puis périodiquement au cours du traitement.

### **Thrombo-embolie veineuse (TEV)**

Dans des rapports de cas et/ou des études observationnelles, on a signalé des cas de thrombo-embolie veineuse (TEV), y compris des cas d'embolie pulmonaire mortelle liée à des médicaments antipsychotiques comme ORAP®. Au moment de prescrire ORAP®, on doit déterminer tous les facteurs de risque possibles de TEV et prendre les mesures préventives qui s'imposent.

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

La prudence s'impose chez les patients atteints d'une maladie hépatique, car ORAP® est métabolisé par le foie.

### **Système nerveux**

Activité psychomotrice accrue : les essais cliniques sur le pimozide indiquent qu'il n'est pas efficace pour la prise en charge des manifestations de la schizophrénie chronique dont les principaux symptômes incluent l'agitation, l'excitation et l'anxiété; il ne doit donc pas être utilisé à cette fin.

Syndrome malin des neuroleptiques : tout comme d'autres antipsychotiques, ORAP® a été associé à un syndrome malin des neuroleptiques : il s'agit d'une réaction idiosyncrasique caractérisée par

une hyperthermie, une rigidité musculaire généralisée, une instabilité autonome et une altération de l'état de conscience. Souvent, l'hyperthermie est le premier signe de ce syndrome. Dans cette éventualité, il faut interrompre immédiatement le traitement antipsychotique, administrer un traitement de soutien adéquat et procéder à une surveillance attentive du sujet.

Dyskinésie tardive : comme c'est le cas de tous les antipsychotiques, une dyskinésie tardive peut apparaître chez certains patients suivant un traitement à long terme, ou après l'arrêt du médicament. Le syndrome est principalement caractérisé par des mouvements rythmiques involontaires de la langue, du visage, de la bouche ou de la mâchoire. Les manifestations peuvent être permanentes chez certains patients. Le syndrome peut être masqué à la reprise du traitement, lorsqu'on augmente la posologie ou lorsqu'on passe à un autre antipsychotique. Le traitement doit être interrompu le plus tôt possible.

Signes neurologiques émergents de sevrage : en général, les patients suivant un traitement à court terme ne présentent aucun problème en cas d'abandon soudain d'une pharmacothérapie antipsychotique. Toutefois, certains patients en traitement d'entretien présentent des signes dyskinétiques transitoires après un retrait soudain. Dans certains de ces cas, il est impossible de distinguer les troubles dyskinétiques du syndrome décrit ci-dessus à la section « Dyskinésie tardive », sauf pour ce qui est de leur durée. On ne sait pas si le retrait graduel des antipsychotiques diminue le taux d'apparition des signes neurologiques émergents de sevrage mais, en attendant d'avoir plus de données probantes, il semble raisonnable de diminuer graduellement l'utilisation d'antipsychotiques avant de l'arrêter.

Dans les cas de schizophrénie, la réaction au traitement antipsychotique peut être retardée. Si les médicaments sont retirés, il se peut que la récurrence des symptômes ne soit apparente qu'après plusieurs semaines ou mois. Les symptômes aigus de sevrage comme les nausées, les vomissements, les signes de dyskinésie transitoires et l'insomnie ont très rarement été décrits après l'arrêt brusque d'antipsychotiques à doses élevées. Il est conseillé d'arrêter graduellement le traitement.

Crises convulsives : comme les autres antipsychotiques, ORAP® doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de crises convulsives ou d'autres troubles qui peuvent diminuer le seuil de déclenchement d'une crise. De plus, des convulsions du grand mal ont été rapportées en association avec ORAP®.

Symptômes extrapyramidaux : comme c'est le cas de tous les agents neuroleptiques, des symptômes extrapyramidaux peuvent apparaître (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Anticonvulsivants : étant donné qu'ORAP® peut diminuer le seuil de déclenchement des crises convulsives, il doit être utilisé avec prudence chez les patients épileptiques; le traitement anticonvulsivant adéquat doit aussi être maintenu.

Effets sur la conduite automobile et le fonctionnement de certaines machines : ORAP® peut altérer la vigilance, notamment au début du traitement. Cet effet peut être accentué par la prise d'alcool. Il faut mettre en garde les patients contre les risques de sédation, et leur conseiller de ne pas



conduire ni de faire fonctionner certaines machines pendant le traitement, jusqu'à ce que leur sensibilité soit connue.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes :**

L'innocuité d'ORAP<sup>®</sup> chez la femme enceinte n'a pas été étudiée. Par conséquent, il ne doit pas être administré aux femmes aptes à procréer, en particulier pendant le premier trimestre de grossesse (sauf si, selon l'avis du médecin, les bienfaits prévus du traitement pour la patiente dépassent le risque possible auquel s'expose le fœtus ou l'enfant).

Effets tératogènes : on n'a pas observé d'effets tératogènes.

Effets non tératogènes : des données chez l'animal ont démontré une certaine embryo-toxicité à des doses semblables à la dose maximale chez l'humain. En outre, on a observé un retard de la croissance fœtale et une fœto-toxicité à des doses d'environ six fois la dose maximale chez l'humain en mg/kg. Les nouveau-nés exposés à des antipsychotiques (y compris ORAP<sup>®</sup>) au cours du troisième trimestre de grossesse courent un risque de symptômes extrapyramidaux et/ou de symptômes de sevrage à la naissance. On a signalé des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire et de troubles de l'alimentation chez ces nouveau-nés. La gravité de ces complications variait : dans certains cas, les symptômes ont été spontanément résolutifs, alors que dans d'autres, les nouveau-nés ont dû recevoir des soins intensifs de soutien ou être hospitalisés durant une période prolongée.

#### **Femmes qui allaitent :**

ORAP<sup>®</sup> peut être excrété dans le lait maternel. Si la prise de comprimés ORAP<sup>®</sup> est jugée essentielle, la mère ne doit pas allaiter.

#### **Pédiatrie (< 18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les enfants; ce médicament n'est donc pas recommandé en pédiatrie.

#### **Gériatrie (≥ 65 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité d'ORAP<sup>®</sup> n'ont pas été étudiées chez les patients de 65 ans ou plus. La prudence s'impose avec l'emploi d'ORAP<sup>®</sup> chez les patients âgés; il faut tenir compte de la fréquence accrue des dysfonctions hépatiques, rénales et cardiovasculaires et de celles du système nerveux central, sans oublier la prise concomitante d'autres médicaments qui est plus fréquente chez cette population (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

#### **Utilisation chez les patients âgés atteints de démence**

ORAP<sup>®</sup> n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence. Les patients âgés atteints de démence sous antipsychotiques atypiques ont démontré un taux accru de mortalité par rapport à ceux sous placebo dans le cadre d'une méta-analyse de 13 essais contrôlés portant sur différents antipsychotiques atypiques.

## EFFETS INDÉSIRABLES

### Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables graves et imprévus suivants ont été rapportés. Comme il s'agit de déclarations spontanées d'effets survenus au sein de populations dont on ne connaît pas la taille, il est généralement impossible de faire une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir un lien causal avec le traitement par le pimozide.

Troubles hématologiques et du système lymphatique : dyscrasies sanguines\* (agranulocytose, anémie, anémie aplasique, éosinophilie, granulocytopénie, leucopénie, neutropénie, pancytopénie, purpura thrombocytopénique), insuffisance médullaire, coagulation intravasculaire disséminée, leucocytose, adénopathie, polycythémie, thrombocytopénie.

\*Il est recommandé d'effectuer un hémogramme complet avant l'instauration du traitement par ORAP<sup>®</sup>, puis périodiquement au cours du traitement.

Troubles cardiaques : angine de poitrine, arythmie, athérosclérose coronaire, bloc auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, valvulopathie cardiaque, arrêt cardiorespiratoire, cardiomégalie, coronaropathie, infarctus du myocarde, ischémie du myocarde, myocardite, cardiomyopathie d'effort, torsade de pointes, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire.

Troubles congénitaux, familiaux et génétiques : anomalie congénitale, hydronéphrose congénitale, duplicité urétérale, dysmorphisme, macrocéphalie, microphthalmie, malformation crânienne, syndrome de Gilles de La Tourette, malformation de l'appareil urinaire, communication inter-ventriculaire.

Trouble endocrinien : augmentation du taux sanguin de prolactine, hyperglycémie (chez les patients déjà atteints de diabète), hyperprolactinémie, hyperthyroïdie, sécrétion inadéquate d'hormone antidiurétique.

Trouble oculaire : trouble de l'accommodation, glaucome, crise oculogyre, vision trouble, atteinte de la vision.

Troubles gastro-intestinaux : constipation\*\*, diarrhée, sécheresse buccale, entérocolite hémorragique, incontinence fécale, ischémie intestinale, pancréatite, hypersécrétion salivaire, subiléus, vomissements.

\*\*On doit avertir les patients du risque de constipation grave associé à ORAP<sup>®</sup>, 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.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : asthénie, décès, interaction médicamenteuse, œdème du visage, fatigue, hyperthermie, hypothermie, macrosomie, malaise, pyrexie.

Troubles hépatobiliaires : fonction hépatique anormale, hépatite, hépatomégalie, lésion hépatique.

Troubles du système immunitaire : syndrome des antiphospholipides.

Infections et infestations : infection bactérienne, toxémie bactérienne, bronchite, bronchopneumonie, pneumonie, éruption pustulaire.

Blessure, intoxication et complications liées à une intervention : exposition accidentelle, contusion, erreur d'administration du médicament, toxicité médicamenteuse, chute, fracture du col fémoral, surdosage, blessure.

Évaluations : augmentation du taux sanguin de créatinine phosphokinase, taux sanguin accru de phosphore, diminution de la tension artérielle, augmentation de la tension artérielle, bruits respiratoires, coagulant circulant, taux accru du médicament, anomalie à l'électrocardiogramme (repolarisation, dépression de l'intervalle ST, inversion de l'onde T, onde T pointue), allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, anomalie à l'électro-encéphalogramme, diminution de l'hématocrite, diminution du taux d'hémoglobine, augmentation des taux d'enzymes hépatiques, diminution du taux de globules rouges, augmentation de l'indice de distribution érythrocytaire, augmentation de la fréquence respiratoire, augmentation des transaminases, gain pondéral, diminution du taux de globules blancs, augmentation du taux de globules blancs.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit, diabète sucré (type I et type II), dyslipidémie, diminution de l'apport en liquide, hyperphagie, hypoglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie, céto-acidose.

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : arthralgie, rigidité musculaire, myalgie, rigidité de la nuque, rhabdomyolyse, hémorragie des tissus mous, lupus érythémateux disséminé.

Néoplasmes bénins, malins et de nature non précisée (y compris les kystes et les polypes) : cancer de l'endomètre, syndrome myélodysplasique.

Troubles du système nerveux : acathésie, altération de l'état de conscience, bradykinésie, trouble cognitif, phénomène de la roue dentée, coma, convulsions, démence, trouble de l'attention, étourdissements, salivation accrue, dyskinésie, dystonie, épilepsie, trouble extrapyramidal, convulsion du grand mal, infarctus cérébral hémorragique, céphalée, hypo-esthésie, hypokynésie, encéphalopathie hypoxique-ischémique, perte de connaissance (syncope), léthargie, visage sans expression, retard mental, syndrome malin des neuroleptiques, parkinsonisme, somnolence, stupeur, dyskinésie tardive, tremblements, absence de réaction à des stimulus.

Affections pendant la grossesse, puerpérales et prénatales : rétention fœtale, avortement spontané.

Trouble psychiatrique : comportement anormal, agressivité, agitation, apathie, état de confusion, diminution de l'activité, délire, dépression, désorientation, dépendance aux médicaments, humeur euphorique, hallucinations, insomnie, diminution de la libido, mutisme, retard psychomoteur,

agitation, schizophrénie, comportement d'automutilation, trouble du sommeil, suicide, tentative de suicide, syndrome de sevrage.

Troubles rénaux et urinaires : anurie, glycosurie, hématurie, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, incontinence urinaire, rétention urinaire.

Trouble de l'appareil reproducteur et des seins : aménorrhée, kystes mammaires, dysfonction érectile, galactorrhée, gynécomastie.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : asphyxie, bradypnée, dyspnée, hypoxie, trouble pulmonaire, spasme oro-pharyngien, congestion pulmonaire, embolie pulmonaire, œdème pulmonaire, thrombose pulmonaire, arrêt respiratoire.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : œdème de Quincke, hyperhidrose, réaction de photosensibilité, prurit, éruption cutanée (exfoliative, érythémateuse, papulaire), exfoliation cutanée, toxicité cutanée, éruption cutanée toxique, urticaire.

Troubles vasculaires : artériosclérose, collapsus circulatoire, thrombose veineuse profonde, embolie veineuse, hématome, hypertension (orthostatique), phlébite, choc, thrombose.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

#### **SNC**

Une accentuation des effets des médicaments qui agissent sur le système nerveux central (anesthésiques, opiacés, alcool, etc.), de l'atropine et des insecticides « organophosphorés » peut apparaître avec l'emploi du pimozide. Les données chez l'humain et l'animal indiquent que le pimozide peut bloquer l'action des amphétamines. La prise concomitante de ces deux médicaments n'est donc pas recommandée.

#### **Lévodopa**

Le pimozide peut atténuer, de manière dose-dépendante, l'effet antiparkinsonien de la lévodopa.

#### **Antihypertenseurs**

L'administration concomitante d'antihypertenseurs doit se faire avec prudence, car d'autres antipsychotiques, notamment les phénothiazines ont déjà bloqué l'action de ces médicaments.

#### **Médicaments qui inhibent le cytochrome P450**

Le pimozide est métabolisé principalement par le sous-type 3A4 (CYP 3A4) et, dans une moindre mesure, par le sous-type CYP 2D6 du système enzymatique du cytochrome P450. Les données *in vitro* indiquent que les inhibiteurs particulièrement puissants du système enzymatique CYP 3A4 comme l'aprépitant, les antimycotiques de type azole, les inhibiteurs de la protéase antiviraux, les antibiotiques macrolides et la néfazodone inhibent le métabolisme du pimozide, ce qui entraîne une augmentation marquée des taux plasmatiques de pimozide. Les données *in vitro* indiquent

aussi que la quinidine diminue le métabolisme du pimozide qui dépend du CYP 2D6. Les taux élevés de pimozide peuvent augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QT.

Comme le CYP 1A2 peut aussi participer au métabolisme du pimozide en comprimés, les médecins doivent connaître le risque théorique possible d'interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de ce système enzymatique.

### **Médicaments qui allongent l'intervalle QT**

La prise concomitante de pimozide avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Les médicaments qui ont été associés à l'allongement de l'intervalle QT/QTc et/ou à des torsades de pointes comprennent, sans s'y limiter, les exemples figurant dans la liste suivante. Les classes chimiques et pharmacologiques y figurent, même si ce n'est pas nécessairement tous les médicaments de ces classes qui soient en cause dans l'allongement de l'intervalle QT/QTc et/ou les torsades de pointes :

- antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, procainamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, ibutilide);
- antiarythmiques de classe IC (p. ex. flécaïnide, propafénone);
- antipsychotiques (p. ex. chlorpromazine, pimozide, halpéridol, dropéridol);
- antidépresseurs (p. ex. fluoxétine, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques);
- opioïdes (p. ex. méthadone);
- macrolides et analogues (p. ex. érythromycine, clarithromycine, télichromycine);
- quinolones (p. ex. moxifloxacine, gatifloxacine);
- pentamidine;
- antipaludéens (p. ex. quinine);
- antifongiques de type azole (p. ex. fluconazole, itraconazole, kétoconazole, voriconazole);
- dompéridone;
- antagonistes 5-HT<sub>3</sub> (p. ex. dolasétron, ondansétron);
- tacrolimus;
- agonistes des récepteurs bêta-2-adrénrgiques (p. ex. salmétérol, formotérol).

Il faut particulièrement veiller à éviter les taux plasmatiques toxiques de lithium lorsque cet agent est administré avec le pimozide, car de tels effets toxiques ont aussi été associés à l'allongement de l'intervalle QT.

Ne pas administrer en association avec des médicaments qui causent un déséquilibre électrolytique. La prise concomitante de diurétiques doit être évitée, en particulier ceux qui causent une hypokaliémie. Les autres médicaments qui peuvent perturber les taux d'électrolyte incluent, sans en exclure d'autres :

- laxatifs et lavements,
- amphotéricine B,
- corticostéroïdes à forte dose.

### **Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) :**

Une étude *in vivo* sur l'ajout du pimozide à des concentrations à l'état d'équilibre de sertraline a révélé une augmentation de 40 % de l'ASC et de la C<sub>max</sub> du pimozide (voir CONTRE-INDICATIONS).

Une étude *in vivo* sur l'administration concomitante de pimozide et de citalopram a fait état d'une hausse moyenne des valeurs QTc d'environ 10 millisecondes. Le citalopram n'a pas modifié l'ASC et la C<sub>max</sub> du pimozide (voir CONTRE-INDICATIONS).

Une étude *in vivo* sur l'administration concomitante de pimozide (une seule dose de 2 mg) et de paroxétine (60 mg/jour) a fait état d'une augmentation moyenne de 151 % de l'ASC du pimozide et de 62 % de la C<sub>max</sub> du pimozide (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **Interactions avec des aliments**

#### **Jus de pamplemousse**

Étant donné que le jus de pamplemousse inhibe le métabolisme des médicaments métabolisés par le CYP 3A4, on doit éviter d'administrer ORAP<sup>®</sup> avec du jus de pamplemousse.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

#### **Noix de bétel**

La prise concomitante de noix de bétel peut augmenter le risque d'effets secondaires extrapyramidaux du pimozide.

Des rapports de cas ont décrit des effets secondaires extrapyramidaux accrus lorsque la noix de bétel était mâchée par des patients recevant la fluphénazine et le flupenthixol pour le traitement de la schizophrénie. Les effets extrapyramidaux ne se sont pas atténués avec le traitement anticholinergique par la procyclidine; ils se sont résolus à l'arrêt de la consommation de noix de bétel.

Un effet similaire peut apparaître si la noix de bétel est mâchée lors du traitement par le pimozide. L'activité cholinergique de la noix de bétel a été attribuée à sa teneur en arécoline. Administrée avec des anticholinergiques périphériques, l'arécoline a augmenté la fréquence cardiaque à cause de son activité agoniste muscarinique centrale. Selon des rapports de cas, le délai d'action de la noix de bétel est de deux semaines ou moins; son effet disparaît quatre à sept jours après l'arrêt de sa consommation.

### **Interactions médicament-épreuve de laboratoire**

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été étudiées.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

**Personnes âgées : ORAP® n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence.**

L'innocuité et l'efficacité d'ORAP® n'ont pas été étudiées chez les patients de 65 ans ou plus (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Compte tenu de la fréquence accrue des maladies concomitantes (rénales, hépatiques et cardiovasculaires) et de la prise concomitante de médicaments chez les patients âgés, ORAP® doit être utilisé avec prudence chez cette population. On recommande d'entamer le traitement à raison d'une dose égale à la moitié de la dose initiale pour adulte.

### Posologie recommandée et ajustement posologique

Une seule dose matinale est recommandée pour tous les patients.

#### **Adulte**

Posologie initiale habituelle : la posologie initiale recommandée chez les patients atteints de schizophrénie chronique, chez qui ORAP® pourrait être indiqué, est de 2 à 4 mg une fois par jour, avec augmentation hebdomadaire par paliers de 2 à 4 mg jusqu'à l'atteinte d'un effet thérapeutique satisfaisant ou jusqu'à la survenue d'effets indésirables excessifs.

Traitement d'entretien : la posologie d'entretien moyenne est de 6 mg/jour, l'intervalle posologique habituel allant de 2 à 12 mg/jour. Des doses quotidiennes supérieures à 20 mg ne sont pas recommandées.

Les patients doivent être vus régulièrement pour qu'on puisse vérifier s'ils prennent bien la dose minimale efficace.

#### Dose oubliée

Si un patient oublie une dose, on lui conseille de la prendre le plus tôt possible et de continuer le traitement à l'horaire habituel. S'il est presque temps de prendre la dose suivante, on conseille au patient de sauter la dose oubliée et de continuer le traitement à l'horaire habituel. Conseillez aux patients de ne pas prendre deux doses d'ORAP® en même temps pour rattraper une dose oubliée.

## SURDOSAGE

Pour le traitement d'un surdosage possible, communiquez immédiatement avec votre centre antipoison régional.

#### **Symptômes**

En général, les signes et les symptômes du surdosage par ORAP® seraient une accentuation des effets pharmacologiques et des réactions indésirables connus, dont les plus marqués seraient les symptômes extrapyramidaux. Il faut envisager le risque d'arythmies cardiaques, possiblement

associées à un allongement de l'intervalle QT et à des arythmies ventriculaires (incluant la torsade de pointes). Si ces arythmies sont graves, elles peuvent être associées à une hypotension et à un collapsus circulatoire.

### **Traitement**

Il n'existe pas d'antidote précis contre le pimozide. En cas de surdosage, il est conseillé d'effectuer un lavage gastrique, d'assurer la perméabilité des voies respiratoires et, si nécessaire, de mettre le patient sous respirateur. Il faut procéder à une surveillance électrocardiographique continue à cause du risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies ventriculaires, y compris la torsade de pointes, et ce, tant que les paramètres de l'ECG ne sont pas dans l'intervalle normal. Les arythmies graves doivent être traitées par un antiarythmique adéquat. L'hypotension et le collapsus circulatoire apparentés peuvent être neutralisés par l'emploi de solutés, de plasma ou d'albumine concentrée par voie intraveineuse, et d'agents vasopresseurs comme la dopamine ou la dobutamine. Il ne faut pas administrer d'épinéphrine. En cas de réactions extrapyramidales graves, il faut administrer un antiparkinsonien. À cause de la longue demi-vie du pimozide, les patients qui ont subi un surdosage doivent être observés pendant au moins quatre jours. Comme c'est le cas de tous les médicaments, le médecin doit envisager de contacter un centre antipoison pour obtenir de plus amples renseignements sur le traitement du surdosage.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le pimozide est un dérivé de la diphénylbutylpipéridine possédant des propriétés neuroleptiques, qui se sont révélées utiles dans la prise en charge de la schizophrénie chronique. Il ne cause relativement pas de sédation et peut être administré à raison d'une posologie unique quotidienne.

On présume que le mode d'action de base du pimozide est lié à son action sur les récepteurs aminergiques centraux. Il semble pouvoir bloquer sélectivement les récepteurs dopaminergiques centraux mais, à des doses plus élevées, il affecte le renouvellement de la noradrénaline. Les effets extrapyramidaux typiques des autres agents neuroleptiques sont aussi observés avec le pimozide, mais celui-ci semble avoir moins d'effets autonomes. Comme c'est le cas des autres neuroleptiques, des effets endocriniens et des changements à l'ECG ont aussi été rapportés avec le pimozide.

### **Pharmacocinétique**

**Absorption :** plus de 50 % d'une dose de pimozide est absorbé après son administration par voie orale. Les taux sériques maximaux apparaissent généralement six à huit heures (intervalle : 4-12 heures) après l'administration.

**Métabolisme :** le pimozide semble subir un métabolisme de premier passage important. Le pimozide subit un métabolisme important, essentiellement par N-désalkylation dans le foie. Deux métabolites majeurs ont été identifiés : le 1-(4-pipéridyl)-2-benzimidazolinone et l'acide 4-bis(p-fluorophényl)butyrique.



Ces métabolites ne sont dotés d'aucune activité antipsychotique.

Chez les patients schizophréniques, la demi-vie d'élimination moyenne du pimozide était d'environ 55 heures. La différence inter-individuelle quant à l'aire sous la courbe des taux sériques du pimozide était supérieure à 10; on a aussi noté une variation équivalente des pics sériques chez les patients étudiés. La signification de ces résultats n'est pas claire, car il existe peu de corrélations entre les taux plasmatiques et les résultats cliniques.

**Excrétion :** seule une très petite fraction du pimozide est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. La principale voie d'élimination des métabolites est rénale.

## STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C) dans des contenants étanches.

## FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**ORAP® en comprimés à 2 mg :** comprimés blancs et ronds, portant d'un côté l'inscription « PIM » sur « 2 » avec une rainure, mais pas d'inscription de l'autre. Offert en bouteilles de PEHD contenant 100 comprimés.

**ORAP® en comprimés à 4 mg :** comprimés vert pâle, ronds, plats et à bord biseauté, portant d'un côté l'inscription « PIM » sur « 4 » avec une rainure, mais pas d'inscription de l'autre. Offert en bouteilles de PEHD contenant 100 comprimés.

### Composition:

**ORAP® en comprimés à 2 mg :** contient 2 mg de pimozide, USP, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants (classés en ordre alphabétique) : croscarmellose sodique, lactose anhydre et stéarate de magnésium.

**ORAP® en comprimés à 4 mg :** contient 4 mg de pimozide, USP, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants (classés en ordre alphabétique) : croscarmellose sodique, lactose anhydre, laque d'aluminium contenant de l'indigotine à 12-14 % (bleu n° 2), laque d'aluminium jaune D&C n° 10 à 14-18 % et stéarate de magnésium.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

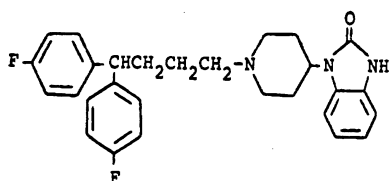
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Pimozide

Noms chimiques : 1) 1-[1-[4,4-bis(4-fluorophényl)butyl]-4-pipéridinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazole-2-one

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{28}H_{29}F_2N_3O$  461,56

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Point de fusion : 214 à 218 °C

Description : Une poudre blanche ou blanchâtre

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Animaux

Chez des animaux de laboratoire, le profil pharmacologique du pimozide ressemble à celui d'autres antipsychotiques.

Comme c'est le cas d'autres agents neuroleptiques, le pimozide diminue les comportements locomoteurs et explorateurs à de faibles doses, et stimule l'immobilité catatonique et la ptose palpébrale chez les rats ayant reçu des doses plus élevées.

Le pimozide inhibe la réaction d'évitement conditionnée chez le rat et le chien, et l'autostimulation chez le rat.

Le pimozide est un antagoniste puissant du stéréotype provoqué par l'amphétamine et l'apomorphine chez la plupart des espèces animales testées. Il bloque aussi l'émèse provoquée par l'apomorphine.

Pendant le test de la norépinéphrine chez le rat, l'activité du pimozide est faible.

La catalepsie neuroleptique typique a été observée chez huit singes sur les huit traités par le pimozide à 0,8 mg/kg. Des effets extrapyramidaux (dystoniques) évidents ou graves ont été observés aux mêmes doses chez quatre singes sur les huit traités par le pimozide.

Le pimozide ne cause aucune perturbation significative des paramètres hémodynamiques lors des expériences cardiovasculaires menées chez des rats, des chiens et des cochons nains. C'est un agent hypotenseur faible et un antagoniste de la norépinéphrine chez le rat et le chien; il exerce une très faible activité antagoniste alpha-adrénergique chez le chien. Lors d'autres tests, il s'est révélé être un antagoniste de l'angiotensine sur le côlon de rat et l'aorte de lapin.

Des études biochimiques et histochimiques chez le rat ont indiqué qu'à de faibles doses, le pimozide était un inhibiteur très sélectif des récepteurs centraux de la dopamine, et qu'il augmentait le renouvellement de la dopamine dans le système nerveux central. À des doses plus élevées, on a aussi observé un renouvellement accru de la noradrénaline.

Le tableau suivant énumère les détails posologiques pour certains des tests susmentionnés :

#### Profil d'activité du pimozide

Test pharmacologique	PIM (mg/kg)	
	S.C.	Orale
Dose la plus faible entraînant une ptose d'au moins 40 %	2,5	2,5
Catalepsie : DE <sub>50</sub>	0,2	0,22
Rapport ptose/catalepsie	12,5	11,0

Test pharmacologique	PIM (mg/kg)	
	S.C.	Orale
Essai du « jumping box » : DE <sub>50</sub>	0,11	0,09
Essai de Sidman sur l'évitement des décharges électriques :		
- inhibition de 50 %	0,16	
Échappement du bruit : DE <sub>50</sub>	0,17	
Autostimulation intracérébrale :		
- diminution de 50 %	0,2	
- augmentation de 90 %	0,6	
Test de l'anti-apomorphine :		
- DE <sub>50</sub> la plus faible**	0,17	
Test de l'anti-amphétamine :		
- DE <sub>50</sub> la plus faible**	0,11	
Test de l'anti-norépinéphrine :		
- DE <sub>50</sub> la plus faible**	-40	
Test de l'anti-apomorphine (chiens) :		
- DE <sub>50</sub> la plus faible	0,012	0,018
Essai du « jumping box » (chiens) : DE <sub>50</sub>	0,1	0,2

\* Les résultats proviennent d'études pharmacologiques antérieures.

\*\* Les DE<sub>50</sub> variaient en fonction du délai suivant l'administration; pendant le test de l'anti-apomorphine, la DE<sub>50</sub> inférieure associée au PIM est apparue à quatre heures; le pic du test anti-amphétamine est apparu à quatre heures, et le pic du test de l'anti-norépinephrine est apparu à deux heures.

**Métabolisme :** le pimozide est bien absorbé après son administration par voie orale, comme l'a démontré la similarité entre les doses parentérale et orale efficaces. Chez le rat, environ 10 % de la radioactivité des doses marquées au tritium est mis en réserve dans le foie, 0,7 % dans le sang et 0,1 % dans le cerveau pendant les huit premières heures; par la suite, la concentration cérébrale diminue plus lentement que celles du sang et du foie. Des taux détectables de radioactivité ont été notés dans les trois tissus 64 heures après l'injection du produit. Dans le cerveau, la concentration de radioactivité était la plus élevée dans le noyau caudé. Les pics des concentrations de pimozide sous forme inchangée apparaissent une heure après l'injection; par la suite, les concentrations diminuent graduellement à une vitesse similaire dans les trois tissus. La demi-vie biologique du pimozide a été estimée à 5,6 heures chez le rat. Après une heure, le pourcentage de pimozide sous forme inchangée par rapport au produit tritié total était de 84 % dans le cerveau, de 47 % dans le sang et de 33 % dans le foie. Le foie contenait approximativement 36 fois plus de pimozide sous forme inchangée que le cerveau, et environ 11 fois plus que le sang. Lorsque le pimozide tritié a été administré par voie sous-cutanée à des chiens, 0,13 % de la dose s'est retrouvé dans le cerveau six heures après l'injection. Quasiment toute la radioactivité présente était liée au pimozide sous forme inchangée. Les concentrations les plus élevées ont été trouvées dans l'hypophyse et le noyau caudé.

Chez le rat, la principale voie métabolique est la N-désalkylation oxydative; les principaux métabolites sont : l'acide 4-bis(p-fluorophényl)butyrique et la N-4-pipéridyl-2-benzimidazolinone. Les métabolites du pimozide seraient pharmacologiquement inactifs, car le pic de l'activité pharmacologique a été corrélé avec les taux cérébraux maximaux du pimozide sous forme inchangée, mais non avec la radioactivité totale. Chez le rat, la plupart du pimozide injecté est excrété dans les 48 heures qui suivent. Lorsque le médicament marqué au <sup>14</sup>C est utilisé, 32 % de

la radioactivité a été excrétée dans l'urine, principalement sous forme de N-4-pipéridyl-2-benzimidazolinone, et 42 % dans les selles, la moitié sous forme de pimozide inchangé et l'autre moitié sous forme de N-4-pipéridyl-2-benzimidazolinone. Avec le pimozide marqué au  $^3\text{H}$ , l'excrétion se faisait principalement dans les selles sous forme de pimozide inchangé, d'acide 4-bis(p-fluorophényl)butyrique et d'acide bis(p-fluorophényl)acétique.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

Le tableau suivant énumère les résultats des études de toxicité aiguë sur le pimozide menées auprès de rats, de souris, de hamsters et de chiens.

<b>Espèce</b>	<b>Sexe</b>	<b>Voie et excipient*</b>	<b>DL<sub>50</sub> en mg/kg (limites de l'intervalle de confiance à 95 %)**</b>
Rat	M	Orale (1)	> 5 120
	F	Orale (2)	1 430 (996-2 116)
	M	S.C. (4)	> 40
	M	I.V. (4)	> 5
Souris	M	Orale (1)	228 (141-369)
	M+F	Orale (2)	> 640
	M	S.C. (4)	> 40
	M	I.V. (4)	11,1 (7,4-16,7)
Hamster	M	Orale (2)	1 100 (524-2 310)
	F	Orale (2)	550 (249-1 216)
Chien	M+F	Orale (3)	~ 40
	M+F	Orale (2)	> 80
	M+F	S.C. (4)	> 5

- \* 1. Suspension aqueuse micronisée aux ultrasons
- 2. Suspension dans du sirop Tween 80+
- 3. Gélules
- 4. Solution aqueuse avec acide tartrique à 0,1 M

\*\* Compte tenu de la faible solubilité du pimozide dans un milieu aqueux, peu de DL<sub>50</sub> réelles ont pu être calculées; les résultats variaient beaucoup en fonction de l'excipient dans lequel le médicament était administré.

En cas de mort : les retards étaient souvent de plusieurs jours.

Les principaux symptômes toxiques notés chez toutes les espèces étaient la sédation, la catalepsie et les crises convulsives cloniques prélétales. Chez le chien, des doses de seulement 0,16 mg/kg *p.o.* ou *i.v.* ont causé une catalepsie et une sédation, alors que l'ataxie et les crises convulsives cloniques ont été observées à des doses de 20 mg/kg ou plus par voie orale.

### **Toxicité sub-aiguë**

Lors d'une étude de 14 semaines, le pimozide a été administré dans l'alimentation à des doses de 0, 0,04, 0,31 et 2,5 mg/kg/jour. La sédation, la diminution de la consommation alimentaire et la diminution du gain pondéral corporel ont été notées uniquement dans le groupe qui a reçu 2,5 mg/kg. À cette dose, on a aussi noté une diminution significative du poids absolu des organes pour presque tous les organes, ainsi qu'une augmentation du poids relatif du cerveau. Aucun changement significatif manifeste ou histopathologique n'a été observé.

Huit chiens ont reçu du pimozide par voie orale, à des doses graduellement croissantes allant de 4 à 24 mg/kg/jour. Six des chiens ont terminé les 4 à 5 semaines d'administration du médicament; un mâle est mort le jour 15 après une semaine à la dose de 16 mg/kg/jour (ataxie et convulsions quotidiennes); un autre mâle a été exclu de l'étude le jour 16 après avoir reçu la dose de 24 mg/kg/jour pendant une semaine et avoir présenté des convulsions, une émèse, une anorexie et un état très déprimé. Tous les animaux ont affiché de l'hyperactivité, des convulsions, une diminution de la consommation alimentaire, une émèse et une perte pondérale. Certains cas d'hémorragie ont été observés à l'examen pathologique macroscopique, mais aucune anomalie histopathologique liée au médicament n'a été constatée.

### **Toxicité à long terme**

Lors d'une étude de 18 mois, des rats ont reçu 0, 0,025, 0,21, 1,7 et 13,3 mg/kg/jour de pimozide par l'alimentation. Pendant toute l'étude, la santé, le comportement et l'apparence des rats qui ont reçu les doses faible et moyenne étaient normaux. Dans les deux groupes qui ont reçu une dose élevée, on a noté une sédation pendant la première semaine, laquelle a persisté pendant toute l'étude dans le groupe qui a reçu la dose la plus élevée. Une diminution de la consommation alimentaire et du gain pondéral corporel est également apparue à partir de la première semaine d'administration, dans les deux groupes des doses élevées; elle a persisté pendant toute l'expérience.

Le seul changement pathologique clairement lié à l'administration de pimozide était l'activation mammaire chez la plupart des femelles qui ont reçu les doses moyenne et élevée, et chez deux mâles qui ont reçu la dose élevée. Cette réponse est une caractéristique courante de tous les agents neuroleptiques puissants; elle a été observée dès six mois après le début de l'administration du médicament. L'atrophie des gonades a été notée en phase terminale chez plusieurs mâles et certaines femelles. À 18 mois, la nécropsie a révélé une diminution du poids absolu de la plupart des organes des animaux des deux groupes de doses élevées; dans ces groupes, le poids relatif du cerveau était élevé par rapport aux témoins. Des changements histopathologiques significatifs ont été notés seulement dans les groupes des deux doses plus élevées. La rate tendait à contenir plus d'hémossidérine, ainsi qu'un nombre accru de macrophages riches en lipofuscine, et de plasmocytes. Les ganglions lymphatiques mésentériques tendaient eux aussi à avoir un nombre accru d'histiocytes dans les sinus, et de macrophages riches en lipofuscine. Le cortex des glandes surrénales affichait peu de changements : une zone fasciculaire légèrement plus adipeuse et une zone réticulée contenant un peu plus de cellules riches en lipofuscine chez les animaux ayant reçu la dose de 13,3 mg/kg. Les femelles des groupes ayant reçu les deux doses plus élevées avaient une atrophie de l'utérus et davantage de cellules sécrétrices de mucus dans le vagin, alors que les mâles affichaient un certain développement des conduits galactophores, ainsi qu'une diminution de l'activité sécrétrice, une inflammation et une fibrose de la prostate. Les altérations hypophysaires consistaient en des nombres accrus et en des signes de stimulation chronique des érythrocytes chez les rats mâles et femelles, et en des nombres moindres et des signes de dépression des basophiles chez les rats mâles. La moelle osseuse tendait à être plus adipeuse chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée.

Lors d'une étude d'une année, 40 chiens Beagle ont reçu du pimozide par voie orale pendant 7 jours d'une semaine à des doses de 0, 0,5, 1,5 et 3 mg/kg/jour. Aucun n'est mort après avoir reçu

ces doses. Chez les groupes traités, les effets attribués à l'administration du médicament étaient une sédation légère, des tremblements musculaires et une hyperplasie mammaire et gingivale. La perte pondérale a été observée seulement dans le groupe ayant reçu la dose de 3 mg/kg. La sédation et les tremblements ont été observés en premier chez la plupart des chiens; leur fréquence a graduellement diminué et ils sont devenus rares ou absents pendant les neuf derniers mois. L'hyperplasie mammaire est survenue seulement chez les femelles, et avait complètement disparu chez tous les animaux au plus tard le troisième mois de l'étude. La lactation a été observée chez une femelle qui avait reçu la dose élevée et une autre qui avait reçu la dose moyenne. Durant le septième mois, l'hyperplasie gingivale est apparue chez tous les chiens qui avaient reçu la dose élevée et la dose moyenne. La gravité de l'hyperplasie gingivale était liée à la dose; les lésions ont persisté chez tous les chiens, sauf un seul, jusqu'à la fin de l'étude. Le médicament n'a eu aucun effet significatif sur l'hématologie, la coagulation, la biochimie clinique, les analyses d'urine et l'ophtalmologie. Des changements des ondes S-T et T sont apparus plus souvent chez les animaux traités que chez les témoins. Deux animaux de chaque groupe ont été gardés en observation pendant 20 semaines suivant la fin de l'étude d'une année. Le retrait du médicament n'a eu aucun effet apparent sur les paramètres cliniques habituels chez ces chiens. Cependant, l'évaluation histopathologique a révélé une hyperplasie gingivale chez tous les animaux ayant reçu la dose moyenne et la dose élevée, mais seul un chien du groupe ayant reçu la dose élevée a affiché des signes de régression de l'hyperplasie gingivale à l'échelle macroscopique. Des signes d'hyperplasie mammaire ont aussi été observés chez les femelles qui ont reçu les doses moyenne et élevée.

### **Études de carcinogénicité**

Des souris ont reçu du pimozide dans un mélange médicamenteux/alimentaire à des doses de 0, 0,62, 5,0 et 40,0 mg/kg/jour pendant 18 mois. Un effet sédatif lié à la dose a été observé avec les doses de 5 et de 40 mg/kg.

Des études de carcinogénicité n'ont révélé aucune tumeur liée au traitement chez les rats ou les souris de sexe masculin, mais des fréquences accrues d'adénomes hypophysaires et d'adénocarcinomes des glandes mammaires chez les souris femelles.

Ces modifications histopathologiques des glandes mammaires et de l'hypophyse seraient médiées par l'effet de la prolactine; elles ont été démontrées chez des rongeurs à la suite d'une hyperprolactinémie avec divers médicaments neuroleptiques, mais la pertinence de ce résultat pour l'humain est contestable.

Lors d'une étude de carcinogénicité de 24 mois menée chez le rat, le pimozide a été mélangé à l'alimentation quotidienne habituelle des animaux à des doses de 0, 0,31, 2,5 et 20 mg/kg/jour.

Les observations cliniques incluaient le paraphimosi chez les mâles ayant reçu une dose élevée et l'émaciation chez les femelles qui ont reçu la dose moyenne et chez les animaux des deux sexes qui ont reçu la dose élevée. De plus, les testicules des rats mâles de tous les groupes de doses étaient de taille insuffisante et/ou mous.

### **Études sur la reproduction**

Lors de deux études, le pimozide a été administré à des rates Wistar pendant les 21 premiers jours de gestation : 0,16, 0,63, 2,5 et 10 mg/kg/jour par voie sous-cutanée lors d'une étude, et 0,04, 0,31 et 2,5 mg/kg/jour par gavage lors de la seconde étude. À 2,5 et à 10 mg/kg s.c. et à 2,5 mg/kg *p.o.*, la consommation d'aliments et le gain pondéral des mères avaient diminué, et leur taux de mortalité avait augmenté. Le nombre de gestations avait aussi diminué dans ces groupes qui ont reçu des doses élevées. Dans le groupe qui a reçu 10 mg/kg par voie s.c., il n'y a eu aucune naissance vivante et tous les fœtus se sont résorbés, alors que dans le groupe qui a reçu 2,5 mg/kg par voie s.c., la taille moyenne des portées et le pourcentage des fœtus vivants avaient diminué, et le pourcentage de résorption avait augmenté. Dans les deux groupes qui ont reçu 2,5 mg/kg, le poids moyen à la naissance des petits était significativement inférieur à celui du groupe témoin, alors que dans le groupe qui a reçu les doses par voie orale, la plupart des petits ont affiché un retard du développement embryologique, même si celui-ci était normal. À l'exception des mères qui ont reçu 0,63 mg/kg, qui ont affiché des taux accrus de résorption et dont les petits avaient un poids à la naissance inférieur, aucun effet indésirable n'a été noté dans les autres groupes traités. À raison de 0,04, 0,31 et 2,5 mg/kg/jour, le pimozide a aussi été administré dans l'alimentation de rats mâles pendant 60 jours avant l'accouplement, et à des rates pendant 14 jours avant l'accouplement et pendant toute la gestation. Aucun effet n'a été noté sur la fertilité des mâles et des femelles, mais le cycle œstral des femelles traitées avait augmenté. Aucune anomalie n'a été observée chez les petits, mais le pourcentage de mortinaissance était légèrement plus élevé dans le groupe qui a reçu la dose élevée. Lors d'une quatrième étude menée chez le rat, 0, 0,4, 0,31 et 2,5 mg/kg/jour ont été administrés dans l'alimentation de femelles gravides des jours 6 à 15 de gestation. Aucun effet significatif n'a été noté dans les groupes traités, même si dans le groupe ayant reçu une dose élevée la consommation alimentaire moyenne des mères était inférieure, le pourcentage des résorptions légèrement accru, et la taille moyenne des portées ou le poids à la naissance des petits étaient légèrement inférieurs. Enfin, le pimozide à 0, 0,04, 0,31 et 2,5 mg/kg/jour a été administré à des rates dans l'alimentation pendant le dernier tiers de la gestation et la lactation. On a observé une diminution du gain pondéral chez les mères qui ont reçu 2,5 mg/kg pendant la dernière semaine de gestation. Par rapport aux témoins, la taille moyenne des portées dans ce groupe était légèrement inférieure, le poids moyen à la naissance légèrement inférieur, et le pourcentage de mortinaissance considérablement plus élevé. Le taux de survie des petits au moment du sevrage de la portée était inférieur dans tous les groupes traités, et ce, de manière liée à la dose.

Deux études ont été menées chez le lapin, au cours desquelles le pimozide a été administré pendant les jours 6 à 18 de gestation. Pendant la première, 0, 0,16, 0,31, 0,63, 1,25 et 2,5 mg/kg/jour ont été administrés par gavage à des lapins géants belges. À la fin de l'étude, on a noté une diminution liée à la dose du pourcentage de femelles gravides. Aucun autre effet n'a été observé excepté une diminution de la taille des portées dans le groupe qui a reçu 1,25 mg/kg, et une légère diminution du poids à la naissance dans les groupes qui ont reçu 0,63, 1,25 et 2,5 mg/kg. Dans la seconde étude, des lapins blancs de Nouvelle-Zélande ont reçu 0, 0,16, 0,63 et 2,5 mg/kg/jour de pimozide, aussi par gavage. Dans le groupe qui a reçu la dose élevée, la mortalité a augmenté, et le nombre de gestations a légèrement diminué. On a noté une diminution liée à la dose du gain pondéral dans tous les groupes traités. Une diminution liée à la dose a aussi été observée quant à la taille moyenne des portées dans tous les groupes traités. Dans le groupe qui



a reçu 2,5 mg/kg, le pourcentage de résorptions a augmenté, et le pourcentage de fœtus vivants a diminué; toutefois, aucune autre anomalie n'a été observée.

### **Mutagenicité**

Les résultats des études de mutagenicité n'ont indiqué aucune génotoxicité.

Le pimozide n'a pas eu d'effet mutagène lors du test d'Ames mené sur quatre souches bactériennes, lors du test de létalité dominante mené chez la souris ou du test du micronoyau mené chez le rat.

## RÉFÉRENCES

1. Anderson K, D'Elia G, Hallberg B, Perris C, Rapp W, Roman G. A controlled trial of pimozide and trifluoperazine in chronic schizophrenic syndromes. *Acta Psychiatr Scand* 1974; 249:43-64.
2. Barnes TRE, Roy DH, Gajend R. Open study to determine appropriate maintenance dosage of pimozide in patients with chronic schizophrenia. *Proc R Soc Med* 1977; 70(10):44-7.
3. Bobon DP, Plomteux G, Heusghem C, Bobon J. Clinical toxicology and efficacy of pimozide. *Int Pharmacopsychiatry* 1970; 4:194-203.
4. Calne DB, Claveria LE, Teychenne PF, Haskayne L, Lodge-Patch IC. Pimozide in tardive dyskinesia. *Am Neur Assoc* 1974; 99:166-70.
5. Chouinard G, Lehmann HE, Ban TA. Pimozide in the treatment of chronic schizophrenic patients. *Curr Ther Res* 1970; 12(9): 598-603.
6. Clark ML, Huber W, Serafetinides EA, Colmore JP. Pimozide (ORAP): A tolerance study. *Clin Trials J Suppl* 1971; 2:25-32.
7. Falloon I, Watt DC, Shepherd M. A comparative controlled trial of pimozide and fluphenazine decanoate in the continuation therapy of schizophrenia. *Psychol Med* 1978; 8(1):59-70.
8. Gowardman M, Barrer B, Brown RA. Pimozide in chronic schizophrenia: double blind trial. *NZ Med J* 1973; 78(504): 487-91.
9. Gross HS. A double-blind comparison of once-a-day pimozide, trifluoperazine, and placebo in the maintenance care of chronic schizophrenic outpatients. *Curr Ther Res* 1974; 16(7): 696-705.
10. Heinrich K, Quaschnig M. The neuroleptic action of pimozide. Methods and results of a clinical trial. *Pharmakopsychiatry* 1971; 4(1): 30-44.
11. Janssen P, Brugmans J, Dony J, Schuermans V. An international double-blind clinical evaluation of pimozide. *J Clin Pharmacol* 1972; 12(1).
12. Kline F, Burgoyne RW, Yamamoto J. Comparison of pimozide and trifluoperazine as once-daily therapy in chronic schizophrenic outpatients. *Curr Ther Res* 1977; 21(6): 768-78.
13. Krumholz W. Pimozide vs. standards vs. placebo. *Psychopharmacol Bull* 1971; 7(2): 68-70.
14. Lapierre YD, Lavallée J. A controlled pimozide, fluphenazine and group psychotherapy study of chronic schizophrenics. *Psychiatr J Univ Ottawa* 1974; 1(1-2): 8-13.

15. Lapierre YD, Lavallée J. Pimozide and the social behavior of schizophrenics. *Curr Ther Res* 1975; 18(1): 181-8.
16. LeVann LJ. Clinical evaluation of pimozide (ORAP) in adolescents. *Clin Trials J Suppl* 1971; 2:55-60.
17. Marjerrison G, Keogh RP, Nair NPV. Pimozide: EEG effects related to clinical response. *Can Psychiatr Assoc J* 1971; 16:437-9.
18. McCreadie R, Heylcants J, Chalmers A, Anderson A. Plasma pimozide profiles in chronic schizophrenics. *BJ Clin Pharmacol* 1979; 7(5): 533-4.
19. Nakra BRS, Wickramasinghe NAV. Pimozide as an adjuvant to maintenance therapy in chronic schizophrenia. *Pharmatherapeutica* 1980; 2(5): 337-40.
20. Pinard G, Prenoveau Y, Fliesen W, Elie R, Biemann P, Lamontagne Y et Tétréault L. Pimozide: A comparative study in the treatment of chronic schizophrenic patients. *Int J Clin Pharmacol* 1972; 6(1): 22-7.
21. Pinder RM, Brogden RN, Sawyer PR, Speight TM, Spencer R, Avery GS. Pimozide: a review of its pharmacological properties and therapeutic uses in psychiatry. *Drugs* 1976; 12(1): 1-40.
22. Poldinger W. Clinical experience with pimozide. *Curr Ther Res* 1971; 13(1): 23-7.
23. Sharma SD, Sukerkar, NV. Clinical impressions of pimozide: an open study. *J Int Med Res* 1974; 2: 306-9.
24. Sims ACP, Burnside IG. Activity in chronic schizophrenic patients: comparison of pimozide with fluphenazine in a double blind trial. *Psychol Med* 1975; 5(2): 161-4.
25. Singh AN. Evaluation of clinical efficacy of pimozide as maintenance therapy in chronic schizophrenic patients. *Curr Ther Res* 1971; 13(11): 695-705.
26. Sterkmans P, Brugmans J, Gevers F. The clinical efficacy of pimozide in chronic psychotic patients. *Clin Trials J* 1968; 5:1107-12.
27. Stirling GS. Pimozide as a replacement for maintenance therapy in chronic schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 1979; 6:331-7.
28. Sugarman AA. A pilot study of pimozide in chronic schizophrenic patients. *Curr Ther Res* 1971; 13(11): 706-13.
29. Villeneuve A, Dogan K, Lachance R, Proulx C. A controlled study of fluspirilene in chronic schizophrenia. *Curr Ther Res* 1970; 12:819-27.

30. Knegtering H, van der Moolen AEGM, Castelein S, Kluiters H, van den Bosch RJ. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? *Psychoneuroendocrinology* 2003;28: 109-123.
31. Centorrino F, Price BH, Tuttle M, *et al.* EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002;159:1.
32. Pinder RM, Brogden RN, Sawyer PR, Speight TM, Spencer R, Avery GS. Pimozide: a review of its pharmacological properties and therapeutic uses in psychiatry. *Drugs* 1976;12:1-40.
33. Shepherd M. Medico-social evaluation of the long-term pharmacotherapy of schizophrenia. Comparative study of fluphenazine and pimozide. *Progressive Neuropsychopharmacol* 1979;3:383-389.
34. Kudoh A, Takase H, Takazawa T. Chronic treatment with antipsychotics enhances intraoperative core hypothermia. *Anesth Analg.* 2004;98:111-115.
35. Pinder RM, Brogden RN, Sawyer PR, *et al.* Pimozide: A review of its pharmacological properties and therapeutic uses in psychiatry. *Drugs* 1976;12:1-40.
36. Deahl M. Betel nut-induced extrapyramidal syndrome: an unusual drug interaction. *Movement Disord* 1989;4(4):330-333.
37. Nutt JG, Rosin A, Chase TN. Treatment of Huntington disease with a cholinergic agonist. *Neurology* 1978; 28:1061-1064.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

#### Pr **ORAP®** **Pimozide en comprimés**

La présente notice constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation d'ORAP® pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. La présente notice n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ORAP®. Pour toute question sur ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

ORAP® est utilisé pour maîtriser les symptômes de la schizophrénie chronique dont les principales manifestations n'incluent pas l'excitation, l'agitation ou l'hyperactivité.

##### Les effets de ce médicament :

ORAP® est un antipsychotique agissant sur les substances chimiques du cerveau qui permettent la communication entre les cellules nerveuses (neurotransmetteurs). Ces substances chimiques sont appelées « dopamine » et « sérotonine ». On ignore le mode d'action exact d'ORAP®. Cependant, il semble rééquilibrer le taux de dopamine et de sérotonine.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

ORAP® ne doit pas être utilisé pour prendre en charge la manie ou la schizophrénie aiguë.

Vous ne devez pas prendre ORAP® si :

- vous êtes allergique au pimozide ou à l'un des ingrédients contenus dans ORAP®, ou encore aux composantes de son contenant, ou aux phénothiazines;
- vous avez une maladie appelée « phéochromocytome » (tumeur de la glande surrénale);
- vous êtes atteint d'un trouble cardiaque grave ou avez des antécédents familiaux de troubles cardiaques comme le syndrome du QT long, la torsade de pointes ou l'arythmie;
- vous avez un trouble grave des vaisseaux sanguins ou du sang;
- vous avez des problèmes graves aux reins;
- vous avez déjà eu des problèmes cérébraux;
- vous êtes atteint d'une maladie du foie;
- vous avez un trouble des cellules du sang comme l'anémie, un faible nombre de globules blancs ou de plaquettes;
- vous êtes atteint de somnolence, votre respiration est lente, votre pouls est faible;

- vous avez une diminution de la vigilance causée par la prise de certains médicaments ou la consommation d'alcool;
- vous devez recevoir une anesthésie dans la moelle épinière ou une anesthésie locale (dans un bras, une jambe ou la partie inférieure du corps);
- vous êtes atteint d'un syndrome parkinsonien;
- vous souffrez d'un trouble dépressif;
- vous suivez un traitement contre des tics;
- vous avez des antécédents familiaux de battements cardiaques irréguliers;
- vous présentez une dépression du système nerveux central ou des états comateux;
- vous suivez un traitement par l'un des médicaments suivants :
  - I. des médicaments qui inhibent le CYP 3A4 comme les antifongiques (p. ex. micronazole, kétonazole), les antiviraux (p. ex. saquinavir, ritonavir), les antibiotiques macrolides (p. ex. clarithromycine et érythromycine) et la néfazodone;
  - II. des médicaments qui inhibent le CYP 2D6 comme la quinidine;
  - III. des antidépresseurs qui inhibent sélectivement le recaptage de la sérotonine comme la sertraline, la paroxétine, le citalopram et l'escitalopram.

##### L'ingrédient médicamenteux est :

Pimozide.

##### Les ingrédients non médicinaux sont :

Croscarmellose sodique, lactose anhydre, stéarate de magnésium.

Les comprimés à 4 mg renferment aussi les ingrédients suivants : laque d'aluminium contenant de l'indigotine à 12-14 % (bleu n° 2), et laque d'aluminium jaune D&C n° 10 à 14-18 %.

##### Formes pharmaceutiques offertes :

Comprimés de 2 mg et de 4 mg

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### **Mises en garde et précautions importantes**

*Dans des études menées chez des patients âgés atteints de démence, divers médicaments de la même classe qu'ORAP® ont été associés à une augmentation du taux de mortalité. ORAP® n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence.*

AVANT de prendre ORAP®, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous avez déjà eu des problèmes au cœur et/ou aux vaisseaux sanguins;
- vous êtes sujet à l'hypotension (tension artérielle faible);

- vous présentez des facteurs de risque liés à la formation de caillots sanguins comme : antécédents familiaux de formation de caillots sanguins, âge de plus de 65 ans, tabagisme, obésité, chirurgie lourde récente (comme une arthroplastie de la hanche ou du genou), immobilité en raison d'un voyage en avion ou pour une autre raison, prise de contraceptifs oraux (« la pilule »);
- vous êtes atteint de glaucome ou d'hypertrophie de la prostate;
- vous êtes dépendant à l'alcool; vous ne devez pas prendre ORAP<sup>®</sup> si vous êtes sous l'effet de l'alcool;
- vous êtes enceinte; ORAP<sup>®</sup> ne doit pas être administré pendant la grossesse sauf si votre médecin considère que les avantages escomptés du traitement pour vous dépassent nettement les risques pour le fœtus;
- vous prenez des barbituriques, des analgésiques, des narcotiques ou des antihistaminiques ou d'autres médicaments qui vous causent de la somnolence;
- vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients;
- vous êtes atteint ou avez des antécédents d'évanouissements ou de convulsions;
- vous allaitez;
- vous avez des antécédents de cancer du sein.

ORAP<sup>®</sup> peut affecter les capacités mentales et/ou physiques nécessaires pour effectuer certaines tâches potentiellement dangereuses comme conduire un véhicule ou faire fonctionner de l'équipement lourd, notamment au cours des premiers jours de traitement. Vous devez être prudent lorsque vous effectuez des activités potentiellement dangereuses.

Effets sur les nouveau-nés :

Dans certains cas, les bébés dont la mère a pris ORAP<sup>®</sup> pendant leur grossesse ont manifesté 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.

Il faut mettre en garde les personnes prenant ORAP<sup>®</sup> :

- Contre l'exposition aux chaleurs extrêmes.
- Les médicaments comme ORAP<sup>®</sup> augmentent la toxicité de certains types d'insecticides (insecticides « organophosphorés ») y compris les insecticides pour l'agriculture (les fermes), les traitements pour animaux (lutte contre les puces et les tiques) et pour la lutte antiparasitaire à domicile et au jardin. Soyez prudent si vous devez utiliser ces produits en même temps qu'ORAP<sup>®</sup>.

## **INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

ORAP<sup>®</sup> peut augmenter les effets de l'alcool. Ne buvez pas d'alcool si vous prenez ORAP<sup>®</sup>.

Étant donné que des substances contenues dans le jus de pamplemousse peuvent interagir avec ORAP<sup>®</sup>, vous devez éviter le jus de pamplemousse lors du traitement par ORAP<sup>®</sup>.

Faites savoir à votre médecin tous les médicaments sur ordonnance et en vente libre que vous prenez, qu'il s'agisse de vitamines, de minéraux, de plantes médicinales (comme le millepertuis), et les médicaments prescrits par d'autres médecins. Ne commencez pas à prendre un nouveau médicament avant de le faire savoir à votre médecin.

Avant de prendre ORAP<sup>®</sup>, faites savoir à votre médecin si vous prenez régulièrement d'autres médicaments qui vous causent de la somnolence (p. ex. les médicaments contre le rhume ou les allergies, des analgésiques narcotiques, des somnifères, des relaxants musculaires et des médicaments contre les crises convulsives, la dépression ou l'anxiété). Vous ne devez pas prendre ORAP<sup>®</sup> si vous avez de la somnolence causée par d'autres médicaments.

Certains MÉDICAMENTS PEUVENT INTERAGIR avec ORAP<sup>®</sup>. Veuillez informer votre professionnel de la santé si vous prenez :

des anxiolytiques, des antidépresseurs, des relaxants musculaires, des anticonvulsivants, des antihypertenseurs, la cabergoline, le métrizamide, la guanéthidine, le guanadrel, la gréparfloxacin, la sparfloxacin, le lithium, le cisapride, les médicaments apparentés à l'atropine, des analgésiques narcotiques (p. ex. codéine), des somnifères, des antihistaminiques causant de la somnolence (p. ex. diphenhydramine), d'autres médicaments qui vous peuvent causer la somnolence, la lévodopa, des médicaments antimicrobiens et antiviraux [comme les antimycotiques de type azole, les inhibiteurs de la protéase antiviraux, les antibiotiques macrolides et leurs analogues, les quinolones, la pentamidine, les antipaludiques (p. ex. quinine), l'amphotéricine B], des antiarythmiques, des antipsychotiques, la dompéridone, des antagonistes 5-HT<sub>3</sub>, le tacrolimus, des agonistes des récepteurs bêta-2-adrénergiques, des diurétiques, des laxatifs, des lavements et des corticostéroïdes à forte dose.

Beaucoup de médicaments contre la toux et le rhume contiennent des ingrédients pouvant causer une somnolence additionnelle. Avant de prendre des médicaments contre la toux et le rhume, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous pouvez les prendre sans danger. Ne commencez pas ou n'arrêtez pas de prendre un médicament sans l'approbation de votre médecin ou de votre pharmacien.

## IMPORTANT : À LIRE

Cette liste n'est pas exhaustive et il se peut que d'autres médicaments interagissent avec ORAP®.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez ce médicament par voie orale exactement de la manière prescrite. Pendant les premiers jours, il se peut que votre médecin augmente graduellement votre dose pour permettre à votre organisme de s'ajuster au médicament. Ne prenez pas ce médicament plus souvent et n'augmentez pas votre dose sans avoir d'abord consulté votre médecin. Votre état ne s'améliorera pas plus rapidement, et votre risque d'effets secondaires graves augmentera. N'arrêtez pas de prendre ce médicament subitement sans l'approbation de votre médecin.

Votre médecin décidera quelle dose vous convient le mieux.

#### Dose habituelle chez l'adulte :

ORAP® se prend généralement une fois par jour, le matin. Suivez les directives de votre médecin.

Prenez les comprimés ORAP® avec un verre d'eau entier.

ORAP® n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans ou ceux de 65 ans ou plus.

#### Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous n'avez aucun symptôme.

Les symptômes du surdosage peuvent inclure des battements cardiaques irréguliers, l'hypotension, l'agitation, la confusion, la somnolence, les étourdissements, la raideur ou les secousses musculaires, la salivation accrue, les troubles de la déglutition, la faiblesse, la perte d'équilibre ou le manque de coordination et l'évanouissement.

#### Dose oubliée :

Prenez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez. S'il est presque le temps de prendre la dose suivante, attendez ce moment pour prendre votre médicament et sautez la dose omise. Ne prenez pas deux doses en même temps pour rattraper une dose omise.

### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme les autres médicaments, ORAP® peut causer certains effets secondaires. Ces effets peuvent être mineurs et temporaires. Par contre, certains effets peuvent être graves et nécessiter une consultation médicale.

Les effets secondaires peuvent inclure : sueurs, incontinence urinaire, constipation grave, étourdissements, somnolence, sécheresse buccale, congestion nasale, nausées et vomissements, maux de tête, troubles menstruels, modification de la libido, enflure des seins et production de lait chez l'homme et la femme, variations pondérales et vision trouble.

Si l'un de ces effets est intense, veuillez le dire à votre médecin.

Avant le début du traitement par ORAP®, votre médecin doit déterminer votre poids corporel et continuer de le surveiller tout au long du traitement.

Votre médecin doit vous faire passer des analyses de sang avant le début du traitement par ORAP®, afin de surveiller votre glycémie et votre nombre de globules blancs (c'est-à-dire les cellules qui vous aident à lutter contre les infections). Il devrait continuer à surveiller ces paramètres sanguins tant que vous suivez votre traitement.

Si votre taux de prolactine (mesuré par une analyse de sang) est élevé et si vous présentez une affection appelée hypogonadisme, vous pourriez être exposé à un risque accru de fracture osseuse en raison de l'ostéoporose, que vous soyez un homme ou une femme.

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Effet secondaire/symptôme	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez d'urgence un médecin
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Inconnue	<b>Réaction allergique :</b> éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.		✓

**IMPORTANT : À LIRE**

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>			
Effet secondaire/symptôme	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez d'urgence un médecin
	Unique ment si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<b>Syndrome malin des neuroleptiques :</b> tout groupe de symptômes pouvant inclure une fièvre élevée, des sueurs, une raideur musculaire, une fréquence cardiaque rapide, une respiration rapide et une confusion, une somnolence ou de l'agitation.			✓
<b>Symptômes extrapyramidaux :</b> raideur musculaire, spasmes corporels, mouvements des yeux vers le haut, réflexes exagérés, salivation accrue, difficulté à bouger comme et quand vous voulez.			✓
Fréquence cardiaque rapide ou irrégulière		✓	
Crises convulsives ou crises			✓
<b>Caillots de sang :</b> enflure, douleur et rougeur à un bras ou à une jambe, qui peuvent être chauds au toucher. Vous pourriez présenter subitement une douleur à la poitrine, des difficultés à respirer et des palpitations cardiaques.		✓	

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>			
Effet secondaire/symptôme	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez d'urgence un médecin
	Unique ment si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Érection douloureuse et de longue durée (plus de quatre heures)			✓
<b>Dyskinésie tardive :</b> mouvements incontrôlables ou secousses musculaires au corps, au visage, aux yeux ou à la langue, étirement du cou et du corps.		✓	
<b>Hypotension :</b> sensation de tête légère ou évanouissements, surtout lorsque vous vous levez après avoir été assis ou allongé.		✓	
<b>Hypertension :</b> maux de tête, troubles de la vision, nausée et vomissements		✓	
Sueurs moindres		✓	
<b>Jaunisse :</b> coloration jaune de la peau et des yeux, urine foncée		✓	
<b>Infection respiratoire :</b> fièvre, symptômes de type grippal, toux, respiration difficile ou rapide		✓	
Survenue ou aggravation d'une constipation		✓	
<b>Acathésie :</b> sensation d'agitation, incapacité à rester sans bouger.		✓	



**IMPORTANT : À LIRE****EFFETS SECONDAIRES GRAVES,  
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Effet secondaire/symptôme	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez d'urgence un médecin
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<b>Troubles de la vision :</b> vision trouble, glaucome ou autre trouble oculaire		✓	
<b>Augmentation de la glycémie :</b> miction fréquente, soif et faim	✓		

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'ORAP<sup>®</sup>, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**CONSERVATION DU MÉDICAMENT**

Conservez les comprimés d'ORAP<sup>®</sup> à la température ambiante (15 °C-30 °C) dans des contenants bien étanches.

N'utilisez pas après la date de péremption figurant sur la bouteille.

Tenez ce médicament et tous les autres hors de la portée et de la vue des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES  
SOUÇONNÉS**

**Vous pouvez rapporter tout effet indésirable soupçonné d'être associé à un produit de santé en le signalant au Programme Canada Vigilance d'une des 3 façons suivantes :**

- En ligne, à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone sans frais au 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance puis en l'envoyant :
  - Par télécopieur sans frais au 1-866-678-6789, ou
  - Par la poste au :
 

Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes de port payé, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et le mode d'emploi sur la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffet<sup>MC</sup> Canada, à l'adresse : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)

*NOTE : Pour des renseignements sur la prise en charge des effets indésirables, contactez votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES**

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec votre médecin, votre pharmacien ou un autre professionnel de la santé.

On peut se procurer la présente notice ainsi que la monographie de produit complète, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec le commanditaire, AA Pharma inc., au :

1-877-998-9097

Cette notice a été préparée par AA Pharma inc., Vaughan, Ontario, L4K 4N7.

Date de révision : 22 février 2019