

# Orap® / Orap® Forte

## NOM DU MÉDICAMENT

Marque déposée

**ORAP®**

**ORAP® Forte**

Dénomination commune internationale (DCI)  
pimozide

## COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

ORAP (pimozide) est disponible sous forme de comprimés à 1 mg et à 4 mg pour une administration orale.

Pour les excipients, voir la rubrique "Liste des excipients".

## FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

*Comprimés à 1 mg pour usage oral*

Comprimé orange, circulaire et biconvexe portant l'inscription "JANSSEN" sur une face et "O 1" sur l'autre face.

*Comprimés à 4 mg pour usage oral*

Comprimé vert, circulaire, biconvexe portant l'inscription "JANSSEN" sur une face et une rainure de sécabilité en quatre sur l'autre face.

## DONNÉES CLINIQUES

### Indications thérapeutiques

Orap est surtout indiqué chez les psychotiques chroniques qui répondent aux effets antipsychotiques spécifiques des neuroleptiques, comme médication de base pour un traitement antipsychotique d'entretien à long terme destiné à stimuler, à restaurer ou à maintenir une intégration sociale optimale.

Orap est également indiqué comme traitement initial chez des patients ambulatoires et chez des patients récemment hospitalisés ou réhospitalisés, à condition que l'agitation psychomotrice, l'agressivité ou une anxiété grave ne soient pas des symptômes prédominants. Orap est en outre indiqué chez les patients ayant une psychose "borderline" qui entraîne un comportement social inadapté ou chez qui une amélioration ou une stabilisation de l'intégration sociale est nécessaire.

### Posologie et mode d'administration

Une seule administration matinale est recommandée pour tous les patients.

Étant donné que la réponse individuelle aux médicaments antipsychotiques est variable, la posologie doit être déterminée individuellement et une surveillance médicale étroite est préférable lors de l'instauration du traitement et des adaptations posologiques.

### Adultes

La dose initiale recommandée chez les patients présentant une schizophrénie chronique est de 2 à 4 mg une fois par jour, avec des augmentations hebdomadaires de 2 à 4 mg, jusqu'à ce qu'un niveau satisfaisant d'effet thérapeutique soit atteint ou que des effets secondaires excessifs se produisent. La dose d'entretien moyenne est de 6 mg par jour et les limites habituelles sont de 2 à 12 mg par jour. La dose journalière maximale est de 20 mg. Il faut réexaminer régulièrement les patients afin de s'assurer que la dose minimale efficace est utilisée.

### Patients âgés

La dose d'entretien est la même que pour les adultes mais il est recommandé de commencer le traitement à la moitié de la dose initiale pour adultes.

### Patients pédiatriques

La dose recommandée représente la moitié de la dose pour adultes. L'expérience chez les patients pédiatriques de moins de 3 ans est très limitée.

### Contre-indications

Orap est contre-indiqué dans la dépression du système nerveux central, dans les états comateux et chez les individus qui ont précédemment manifesté une hypersensibilité au médicament. Il ne doit pas être utilisé dans les troubles dépressifs ni en cas de syndrome de Parkinson.

Orap est contre-indiqué chez les patients souffrant d'un syndrome QT long congénital ou présentant des antécédents familiaux de ce syndrome et chez les patients ayant des antécédents d'arythmies cardiaques ou de torsades de pointes. Un ECG préalable au traitement est donc recommandé pour exclure ces maladies. Orap ne doit pas être utilisé dans les cas d'intervalle QT long acquis par exemple par l'usage concomitant de médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT (voir "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction"), d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie connue ainsi que de bradycardie cliniquement significative.

L'utilisation concomitante de médicaments qui inhibent le CYP3A4 est contre-indiquée. Ces médicaments incluent les antimycosiques azolés, les inhibiteurs antiviraux de la protéase, les antibiotiques macrolides et la néfazodone. L'usage concomitant d'inhibiteurs du CYP2D6 tels que la quinidine est également contre-indiqué. L'inhibition de l'un de ces systèmes de cytochrome P450 ou des deux peut entraîner l'augmentation des taux sanguins de pimozide et accroître le risque d'apparition d'un allongement de l'intervalle QT.

L'utilisation concomitante d'Orap et d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine comme la sertraline, la paroxétine, le citalopram et l'escitalopram est contre-indiquée (voir la rubrique "Interactions").

### Mises en garde et précautions particulières d'emploi

#### Monitoring cardiaque

Des cas d'allongement QT, d'arythmies ventriculaires et de torsades de pointes ont très rarement été rapportés chez des patients exempts de facteurs de risque d'allongement QT ayant reçu des doses thérapeutiques de pimozide et dans les circonstances d'un surdosage. La tachycardie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire (dans certains cas avec issues fatales) ont aussi été rapportées de même que des cas très rares de mort subite et d'arrêt cardiaque.

Comme avec d'autres neuroleptiques, des cas de mort subite et inattendue ont été rapportés avec le pimozide à des doses recommandées et dans les circonstances d'un surdosage. Un ECG doit être effectué avant l'instauration du traitement par le pimozide de même que périodiquement durant le traitement. Si des changements de repolarisation (allongement de l'intervalle QT, changements de l'onde T ou de l'onde U) se produisent ou si des arythmies apparaissent, la nécessité du traitement par le pimozide chez ces patients doit être reconsidérée. Le cas échéant, ils doivent être soumis à un monitoring attentif et leur posologie de pimozide sera réduite ou le médicament arrêté. Si l'intervalle QT ou QTc dépasse 500 msec, le pimozide doit être arrêté.

Comme avec d'autres neuroleptiques, la prudence est conseillée chez les patients présentant des maladies cardiovasculaires, des antécédents familiaux d'allongement QT ou recevant d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT.

Très rarement, une hypotension peut se produire.

#### Activité psychomotrice accrue

Les études cliniques avec le pimozide indiquent qu'il n'est pas ou n'est que faiblement efficace dans la maîtrise de l'agitation, de l'excitation et de l'anxiété grave.

#### Maladie hépatique

La prudence est conseillée chez les patients présentant des troubles hépatiques car le pimozide est métabolisé dans le foie.

**Cinétique de réponse/d'abstinence**  
Dans la schizophrénie, la réponse au traitement antipsychotique peut être retardée. En cas d'arrêt des médicaments, la récurrence des symptômes peut n'être pas apparente pendant plusieurs semaines ou mois.

Des symptômes d'abstinence aigus tels que nausée, vomissements, symptômes dyskinétiques transitoires et insomnie, ont été très rarement décrits après cessation brusque d'un traitement par des doses élevées de médicaments antipsychotiques. Une cessation graduelle de la médication est à recommander.

#### Symptômes extrapyramidaux

Comme c'est le cas avec tous les neuroleptiques, des symptômes extrapyramidaux peuvent se produire (voir la rubrique "Effets indésirables"). Des médicaments antiparkinsoniens du type anticholinergique peuvent être prescrits si nécessaire mais ne doivent pas l'être de façon routinière en tant que mesure préventive.

#### Dyskinésie tardive

Comme c'est le cas avec tous les antipsychotiques, une dyskinésie tardive peut apparaître chez certains patients sous traitement prolongé ou après l'arrêt du médicament. Le syndrome se caractérise surtout par des mouvements rythmiques involontaires de la langue, du visage, de la bouche ou de la mâchoire. Ces manifestations peuvent devenir permanentes chez certains patients. Le syndrome peut être masqué lorsque le traitement est réinstauré, lorsque la posologie est augmentée ou lorsqu'on passe à un antipsychotique différent. Le traitement doit être arrêté le plus rapidement possible.

#### Syndrome malin des neuroleptiques

Tout comme les autres médicaments antipsychotiques, Orap a été associé au syndrome malin des neuroleptiques : une réaction idiosyncrasique caractérisée par une hyperthermie, une rigidité musculaire généralisée, une instabilité autonome et une conscience altérée. L'hyperthermie est souvent un signe précoce de ce syndrome. Le traitement antipsychotique doit être arrêté immédiatement et il faut instaurer un traitement de soutien approprié et un monitoring attentif.

#### Epilepsie

Comme avec d'autres médicaments antipsychotiques, Orap doit être utilisé avec précaution chez des patients présentant des antécédents d'épilepsie ou d'autres états qui abaissent potentiellement le seuil épileptique. En outre, des crises épileptiques tonico-cloniques (grand mal) ont été rapportées en association avec Orap.

**Régulation de la température corporelle**  
Une cessation de la capacité de l'organisme à diminuer la température corporelle centrale a été attribuée à des antipsychotiques. Des soins appropriés sont conseillés lors de la prescription de pimozide à des patients qui se trouvent dans des situations susceptibles de contribuer à une élévation de la température corporelle centrale p. ex. une activité physique très intense, l'exposition à une chaleur extrême, la prise d'une médication concomitante ayant une activité anticholinergique ou une déshydratation.

#### Effets endocriniens

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

### Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Le pimozide est métabolisé principalement par le système enzymatique de sous-type 3A4 (CYP 3A4) du cytochrome P450 et plus faiblement par le sous-type CYP2D6. Des données *in vitro* indiquent en effet que des inhibiteurs très puissants du système enzymatique CYP3A4 tels que les antimycosiques azolés, les inhibiteurs antiviraux de la protéase, les antibiotiques macrolides et la néfazodone, vont inhiber le métabolisme

du pimozide, ce qui entraînera une nette augmentation des taux plasmatiques du pimozide. Des données *in vitro* indiquent aussi que la quinidine réduit le métabolisme du pimozide dépendant du CYP2D6. Des taux accrus de pimozide peuvent augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QT.

L'utilisation concomitante du pimozide avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT est également contre-indiquée (voir la rubrique "Contre-indications"). Ces médicaments incluent certains antiarythmiques tels que ceux de la classe IA (comme la quinidine, le disopyramide et le procainamide) et de la classe III (comme l'amiodarone et le sotalol), des antidépresseurs tricycliques (comme l'amitriptyline), certains antidépresseurs tétracycliques (comme la maprotiline), certains autres antipsychotiques (comme les phénothiazines, et le sertindole), certains antihistaminiques (comme l'astémizole et la terféndatine), le cisapride, le bépripil, l'halofantrine et la sparfloxacin. Cette liste est uniquement indicative et non exhaustive.

Ne pas administrer en association avec des médicaments provoquant des modifications électrolytiques. L'utilisation concomitante de diurétiques doit être évitée, en particulier ceux provoquant une hypokaliémie.

Étant donné que le jus de pamplemousse est connu pour inhiber le métabolisme des médicaments métabolisés par le CYP3A4, il faut éviter de consommer du jus de pamplemousse en même temps qu'Orap.

Dans une étude *in vivo* au cours de laquelle le pimozide a été ajouté à la sertraline à l'état d'équilibre, une augmentation de 40% de l'ASC et de la C<sub>max</sub> du pimozide a été observée (voir la rubrique "Contre-indications").

Dans une étude *in vivo*, la co-administration du pimozide et du citalopram a entraîné une augmentation moyenne des valeurs QTc de 10 millisecondes environ. Le citalopram n'a modifié ni l'ASC ni la C<sub>max</sub> du pimozide (voir la rubrique "Contre-indications").

Une étude *in vivo* de la co-administration du pimozide (une dose unique de 2 mg) et de la paroxétine (60 mg par jour) a été associée à une augmentation moyenne de 151% de l'ASC du pimozide et de 62% de la C<sub>max</sub> du pimozide. (Voir la rubrique "Contre-indications").

Comme le CYP1A2 peut aussi contribuer au métabolisme d'Orap, les prescripteurs doivent être conscients du potentiel théorique d'interactions médicamenteuses avec des inhibiteurs de ce système enzymatique.

Orap peut, d'une manière proportionnelle à la dose, entraver l'effet antiparkinsonien de la lévodopa.

### Grossesse et allaitement

L'innocuité du pimozide utilisé pendant la grossesse n'a pas été établie. C'est pourquoi il ne peut pas être administré à des femmes susceptibles d'être enceintes, particulièrement pendant le premier trimestre de la grossesse, sauf si le médecin estime que les avantages attendus du médicament pour la patiente l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Orap peut être excrété dans le lait maternel. Si l'utilisation d'Orap est considérée comme essentielle, l'allaitement doit être interrompu.

Chez l'animal, des données ont révélé une certaine embryotoxicité à des doses similaires à la dose maximale d'utilisation chez l'être humain. Un retard de croissance fœtale et une toxicité fœtale ont été observés à des doses correspondant à 6 fois environ la dose maximale d'utilisation chez l'être humain, sur la base du mg/kg. Aucun effet tératogène n'a été observé.

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

Orap peut altérer la vigilance, particulièrement au début du traitement. Ces effets peuvent être potentialisés par l'alcool. Les patients doivent être prévenus des risques de sédation et il faut leur recommander de ne pas conduire ou manipuler des machines pendant le traitement, jusqu'à ce que leur degré de sensibilité soit connu.

### Effets indésirables

#### Données issues des essais cliniques

*Données en double aveugle avec contrôle placebo – Réactions indésirables au médicament signalées à raison d'une incidence ≥ 2%*

L'innocuité d'Orap a été évaluée chez 299 sujets ayant participé à 7 essais cliniques en double aveugle contrôlés contre placebo. L'information présentée dans cette section provient de données groupées. La population spécifique incluse dans les différents essais cliniques consistait en patients atteints de schizophrénie, de psychoses *borderline* ou de troubles du comportement.

Le Tableau 1 donne un aperçu des réactions indésirables au médicament signalées dans ces essais chez ≥ 2% des sujets sous Orap.

### Tableau 1. Réactions indésirables au médicament signalées par ≥ 2% des sujets traités par ORAP dans 7 essais cliniques en double aveugle contrôlés contre placebo

Système/ Classe organique	Orap (n=165)	PLACEBO (n=134)
Terme préféré	%	%
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Anorexie	6	1
<b>Affections psychiatriques</b>		
Insomnie	7	2
<b>Affections du système nerveux</b>		
Sensation de vertige	11	6
Somnolence	11	7
Céphalée	7	4
Tremblements	4	1
Léthargie	3	1
<b>Affections oculaires</b>		
Vision trouble	2	0
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Constipation	7	1
Bouche sèche	5	2
Vomissements	3	1
<b>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		
Hyperhidrose	13	7
Hyperactivité des glandes sébacées	3	1
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		
Nycturie	12	6
Pollakiurie	7	2
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>		
Dysfonction érectile	2	1
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Prostration	2	1

*Données contrôlées par comparateur actif – Réactions indésirables au médicament signalées à raison d'une incidence ≥ 2%*

L'innocuité d'Orap a été évaluée chez 303 patients ayant participé à 11 essais en double aveugle avec comparateur actif. L'information présentée dans cette section provient de données groupées. La population spécifique incluse dans les différents essais cliniques consistait en patients (chroniques) atteints de schizophrénie ou d'autres psychoses.

Le Tableau 2 donne un aperçu des réactions indésirables au médicament signalées dans ces études chez ≥ 2% des sujets sous Orap, et non citées dans le Tableau 1.

### Tableau 2. Réactions indésirables au médicament signalées par ≥ 2% des sujets traités par Orap dans 11 essais cliniques (essais en double aveugle contrôlés contre comparateur)

Système/ Classe organique	Orap (n=303)
Terme préféré	%
<b>Affections psychiatriques</b>	
Dépression	2
Agitation	2
Incapacité de rester sans bouger	2
<b>Affections du système nerveux</b>	
Trouble extrapyramidal	9
Akathisie	3
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Hypersécrétion salivaire	7
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Rigidité musculaire	9

*Données contrôlées par placebo et par comparateur actif – Réactions indésirables au médicament signalées à raison d'une incidence < 2%*

Le Tableau 3 donne un aperçu des effets indésirables supplémentaires survenus chez < 2% des sujets sous Orap dans une des deux séries de données cliniques susmentionnées.

### Tableau 3. Réactions indésirables au médicament signalées par < 2% des sujets traités par Orap dans des essais cliniques (essais en double aveugle contrôlés contre placebo et contre comparateur)

Système/ Classe organique	Orap (n=303)
Terme préféré	%
<b>Affections du système nerveux</b>	
Bradycinésie	
Rigidité de type "roue dentée"	
Dyskinésie	
Dystonie	
Dysarthrie	
<b>Affections oculaires</b>	
Crises oculogyrées	
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>	
Spasmes musculaires	
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Aménorrhée	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Œdème facial	

### Données recueillies après la commercialisation

Le Tableau 4 inclut des événements réactionnels pour la première fois en tant que réactions indésirables au médicament au cours de l'expérience acquise avec Orap après la commercialisation. Dans le tableau, les fréquences données correspondent à la convention suivante :

Très fréquent ≥ 1/10

Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10

Peu fréquent ≥ 1/1000 à < 1/100

Rare ≥ 1/10000 à < 1/1000

Très rare < 1/10000, y compris les rapports isolés

Dans le Tableau 4, les réactions indésirables au médicament sont présentées par catégorie de fréquence sur la base des taux de rapports spontanés.

### Tableau 4 : Réactions indésirables au médicament identifiées lors de l'expérience acquise avec Orap après la commercialisation, et classées par catégorie de fréquence estimée à partir des taux de rapports spontanés

<b>Affections endocriniennes</b>	
<i>Très rare</i>	hyperglycémie (chez des patients avec diabète préexistant), hyperprolactinémie, augmentation du taux sanguin de prolactine
<b>Affections psychiatriques</b>	
<i>Très rare</i>	diminution de la libido
<b>Affections du système nerveux</b>	
<i>Très rare</i>	syndrome malin des neuroleptiques, crises épileptiques de type grand mal, dyskinésie tardive
<b>Affections cardiaques</b>	
<i>Très rare</i>	torsade de pointes, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire
<b>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	
<i>Très rare</i>	urticaire, prurit, rash
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
<i>Très rare</i>	raideur de la nuque
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
<i>Très rare</i>	glycosurie
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
<i>Très rare</i>	galactorrhée, gynécomastie
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
<i>Très rare</i>	hypothermie
<b>Investigations</b>	
<i>Très rare</i>	Allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme, anomalie de l'électroencéphalogramme

### Surdosage

#### Symptômes

En général, les signes et symptômes de surdosage avec Orap constituent une exagération d'effets pharmacologiques connus, les principaux étant les symptômes extrapyramidaux. Il faut envisager le risque d'arythmies cardiaques, éventuellement associées à un allongement de l'intervalle QT et à des arythmies ventriculaires y compris des torsades de pointes. Si ces arythmies sont graves, elles peuvent être associées à de l'hypotension et à un collapsus cardio-vasculaire.

#### Traitement

Il n'y a pas d'antidote spécifique du pimozide. Il est conseillé de procéder à un lavage d'estomac, de veiller à ce que les voies aériennes soient libres et, si nécessaire, de recourir à la respiration assistée mécaniquement. Le monitoring électrocardiographique continu doit être effectué en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies ventriculaires y compris des torsades de pointes et se poursuivre jusqu'à ce que l'ECG revienne à la normale. Les arythmies graves doivent être traitées par une thérapie antiarythmique appropriée. Une hypotension et un collapsus cardiovasculaire concomitants doivent être contretracés par des mesures de soutien telles que l'administration intraveineuse de liquides, de plasma ou d'albumine concentrée et de vasopresseurs comme la dopamine ou la dobutamine.

En cas de symptômes extrapyramidaux graves, on administrera une médication antiparkinsonienne. En raison de la longue demi-vie du pimozide, les patients qui ont pris une dose trop élevée doivent rester en observation pendant au moins 4 jours.

### PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Code ATC, Niveau 4 : N5A9

#### Propriétés pharmacodynamiques

Le pimozide est un dérivé de la diphenylbutylpiperidine à propriétés neuroleptiques qui s'est avéré utile dans le traitement des patients schizophrènes chroniques. Il est relativement non sédatif et peut être administré en une seule dose journalière.

Le pimozide améliore sélectivement les troubles de la perception et de l'attention. Il stimule le contact social, l'intérêt, l'initiative et la compréhension.

Lors d'études cliniques chez des personnes émotionnellement instables, le pimozide a entraîné une stabilisation émotionnelle et a amélioré la motivation, les prestations et le sentiment de bien-être.

On présume que le mécanisme d'action de base du pimozide est relaté à son action sur les récepteurs aminergiques centraux. Il a la propriété sélective de bloquer les récepteurs dopaminergiques centraux mais n'affecte le turnover de la noradrénaline qu'à des doses plus élevées. Les effets extrapyramidaux typiques des autres neuroleptiques s'observent sous pimozide également mais il a moins d'effets autonomes. Tout comme pour les autres neuroleptiques, des effets endocriniens et des modifications d'ECG ont également été rapportés sous pimozide.

#### Propriétés pharmacocinétiques

Plus de 50% de la dose de pimozide est absorbée après administration orale. Les taux sériques maximaux sont généralement atteints six à huit heures (écart : 4-12 heures) après administration. Le pimozide subit un métabolisme significatif de premier passage. Le pimozide est largement métabolisé, principalement par N-déalkylation dans le foie. Deux métabolites principaux ont été identifiés : 1-(4-pipéridyl)-2-benzimidazolone et acide 4,4-bis(4-fluorophényl)butyrique. Ces métabolites n'ont pas d'activité antipsychotique. Seule une très petite fraction de pimozide est excrétée sous forme inchangée via l'urine. L'élimination des métabolites se fait principalement par voie rénale.

La demi-vie d'élimination moyenne du pimozide chez les patients schizophrènes était d'environ 55 heures. Il y avait une variation interindividuelle de plus de un à dix dans la surface sous la courbe d'évolution des taux sériques de pimozide en fonction du temps et un degré de variation équivalent dans les taux sériques maximaux chez les patients étudiés. La signification de ces éléments n'est toutefois pas claire car il y a peu de corrélation entre les taux plasmatiques et les observations cliniques.

#### Données de sécurité précliniques

Les résultats d'études sur la mutagénéité indiquent une absence de génotoxicité. Des études sur la carcinogénéité n'ont pas mis en évidence de tumeurs liées au traitement chez des rats ni chez des souris mâles, toutefois des incidences accrues d'adénomes hypophysaires et d'adénocarcinomes de la glande mammaire ont été constatées chez des souris femelles. On présume que ces modifications histopathologiques dans la glande mammaire et l'hypophyse sont méditées par la prolactine. Ces modifications ont en effet été observées chez des rongeurs après une hyperprolactinémie induite par une variété de neuroleptiques mais leur pertinence chez l'être humain reste à démontrer.

### DONNÉES PHARMACEUTIQUES

#### Liste des excipients

*Comprimé à 1 mg*