ANNEXE I
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NEULEPTIL 10 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Propériciazine ..... 10 mg
Pour une gélule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Réservé à l'adulte.

VOIE ORALE

La posologie minimum efficace sera toujours recherchée. Si l'état clinique du patient le permet, le traitement sera instauré à dose faible, puis augmenté progressivement par paliers.
La dose quotidienne sera répartie en 2 ou 3 prises.

La posologie est de 30 à 100 mg/jour.
Dans certains cas exceptionnels, la posologie pourra être augmentée jusqu'à 200 mg/jour maximum.

4.3 Contre-indications

Ce médicament EST CONTRE-INDIQUE dans les cas suivants :
- hypersensibilité à la propériciazine ou à l'un des autres constituants,
- risque de glaucome par fermeture de l'angle,
- risque de rétention urinaire lié à des troubles urétro-prostatiques,
- antécédents d'agranulocytose,
- association avec les dopaminergiques hors Parkinson (cabergoline, quinagolide) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

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

- Syndrome malin des neuroleptiques : en cas d'hyperthermie inexpliquée, il est impératif de suspendre le traitement, car ce signe peut être l'un des éléments du syndrome malin décrit avec les neuroleptiques (pâleur, hyperthermie, troubles végétatifs, altération de la conscience, rigidité musculaire).
  Les signes de dysfonctionnement végétatif, tels que sudation et instabilité artérielle, peuvent précéder l'apparition de l'hyperthermie et constituer, par conséquent, des signes d'appel précoces.
  Bien que cet effet des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosyncrasique, certains facteurs de risque semblent y prédisposer, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales.

- Allongement de l'intervalle QT : les neuroleptiques de la classe des phénothiazines prolongent de façon dose-dépendante l'intervalle QT. Cet effet, connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsades de pointes, est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QT) (voir rubrique 4.8).
  Il convient donc lorsque la situation clinique le permet, de s'assurer avant toute administration de l'absence de facteurs pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme :
  - bradycardie inférieure à 55 battements par minute,
  - hypokaliémie,
  - allongement congénital de l'intervalle QT,
  - traitement en cours par un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée (< 55 battements par minute), une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.3 et 4.5).

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

- En dehors de situation exceptionnelle, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de maladie de Parkinson.

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

- Accident vasculaire cérébral : dans des études cliniques randomisées versus placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, il a été observé un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral comparé au placebo. Le mécanisme d'une telle augmentation de risque n'est pas connu. Une élévation du risque avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres populations de patients ne peut être exclue. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

- Patients âgés déments : le risque de mortalité est augmenté chez les patients âgés atteints de psychose associée à une démence et traités par antipsychotiques.
  Les analyses de 17 études contrôlées versus placebo (durée moyenne de 10 semaines), réalisées chez des patients prenant majoritairement des antipsychotiques atypiques, ont mis en évidence un risque de mortalité 1,6 à 1,7 fois plus élevé chez les patients traités par ces médicaments comparativement au placebo.
  A la fin du traitement d'une durée moyenne de 10 semaines, le risque de mortalité a été de 4,5 % dans le groupe de patients traités comparé à 2,6 % dans le groupe placebo.
  Bien que les causes de décès dans les essais cliniques avec les antipsychotiques atypiques aient été variées, la plupart de ces décès semblait être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite) soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie).

Des études épidémiologiques suggèrent que, comme avec les antipsychotiques atypiques, le traitement avec les antipsychotiques classiques peut augmenter la mortalité.
La part respective de l'antipsychotique et des caractéristiques des patients dans l'augmentation de la mortalité dans les études épidémiologiques n'est pas claire.

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

- La prise de ce médicament est déconseillée en association avec la lévodopa et les antiparkinsoniens dopaminergiques (voir rubrique 4.5).

- L'absorption d'alcool ainsi que la prise de médicaments contenant de l'alcool sont fortement déconseillées pendant la durée du traitement.

Précautions d'emploi

La surveillance du traitement par la propericiazine doit être renforcée :

- chez les épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.
- chez le sujet âgé présentant :
  - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, à la sédation et aux effets extrapyramidaux,
  - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique),
  - une éventuelle hypertrophie prostatique ;
- chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs de cette classe de produits ;
- en cas d'insuffisances hépatique et/ou rénale sévères, en raison du risque d'accumulation.

Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et la survenue ou l'exacerbation d'un diabète ont été rapportés chez des patients traités par des phénothiazines (voir rubrique 4.8).
Les patients traités par antipsychotiques, incluant NEULEPTIL, doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conforme aux recommandations en vigueur. Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque de diabète.

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

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

Médicaments atropiniques
Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc…
Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

Médicaments sédatifs
Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques,

des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

- **Dopaminergiques hors Parkinson (cabergoline, quinagolide)**
  Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

- **Consommation d'alcool**
  Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances.
  L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
  Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

- **Lévodopa**
  Antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.

- **Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramipexole, rasagiline, ropinirole, sélégiline)**
  Antagonisme réciproque du dopaminergique et des neuroleptiques. Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- **Lithium**
  Risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium.
  Surveillance clinique et biologique (lithémie) régulière, notamment en début d'association.

- **Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants**
  Diminution de l'absorption digestive des neuroleptiques phénothiaziniques.
  Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des neuroleptiques phénothiaziniques (plus de 2 heures, si possible).

Associations à prendre en compte

- **Antihypertenseurs**
  Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

- **Autres médicaments atropiniques**
  Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...

- **Autres médicaments sédatifs**
  Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

- **Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène**
  Risque accru de convulsions.

- **Bêta-bloquants (sauf esmolol et sotalol)**
  Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).

- **Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque**
  Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).

- **Dérivés nitrés et apparentés**
  Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse.
L'analyse des grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif particulier de la propériciazine.

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

En conséquence, l'utilisation de la propériciazine est envisageable quel que soit le terme de la grossesse et les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

Allaitement

En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

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

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence liés à ce médicament, surtout en début de traitement.

4.8 Effets indésirables

Dès les faibles doses :

- Troubles neurovégétatifs
  - Hypotension orthostatique,
  - Effets anticholinergiques à type de sécheresse de la bouche, constipation voire iléus paralytique (voir rubrique 4.4), troubles de l'accommodation, risque de rétention urinaire.

- Troubles neuropsychiques
  - sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement,
  - indifférence, réactions anxieuses, variation de l'état thymique.

A doses plus élevées :

- Troubles neuropsychiques
  - Dyskinésies précoces (torticolis spasmodiques, crises oculogyres, trismus...),
  - Dyskinésies tardives, survenant lors de cures prolongées.

  Les antiparkinsoniens anticholinergiques sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation.
  - Syndrome extrapyramidal :
    - akinétique avec ou sans hypertonie, et cédant partiellement aux antiparkinsoniens anticholinergiques,
    - hyperkinéto-hypertonique, excito-moteur,
    - akathisie.

- Troubles endocriniens et métaboliques :
    - hyperprolactinémie : aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie, impuissance, frigidité.
    - prise de poids.
    - dysrégulation thermique.
    - hyperglycémie, diabète, altération de la tolérance au glucose (voir rubrique 4.4).

Rarement et dose-dépendant :

- Trouble cardiaque :
    - Risque d'allongement de l'intervalle QT.

Plus rarement et non dose-dépendants :

- Troubles cutanés :
    - réactions cutanées allergiques.
    - photosensibilisation.

- Troubles hématologiques :
    - agranulocytose exceptionnelle : des contrôles réguliers de la formule sanguine sont recommandés.
    - leucopénie.

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

Autres troubles observés :
- positivité des anticorps antinucléaires sans lupus érythémateux clinique.
- de très rares cas d'ictère cholestatique et d'atteintes hépatiques, principalement de type cholestatique, cytolytique ou mixte, ont été rapportés,
- syndrome malin des neuroleptiques (voir rubrique 4.4),
- très rares cas de priapisme.

Par ailleurs, des cas isolés de mort subite d'origine cardiaque ainsi que des cas de mort subite inexpliquée ont été rapportés chez des patients traités par des neuroleptiques antipsychotiques à structure phénothiazinique, butyrophénone ou benzamide (voir rubrique 4.4).

Des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires ainsi que de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques – fréquence inconnue (voir rubrique 4.4).

Grossesse, puerpérium et conditions périnatales : syndrome de sevrage néonatal (voir rubrique 4.6) – fréquence indéterminée.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

ANTIPSYCHOTIQUE
Code ATC : N05AC01
(N : Système Nerveux)

Les antipsychotiques possèdent des propriétés antidopaminergiques qui sont responsables :
- de l'effet antipsychotique recherché en thérapeutique,
- d'effets secondaires (syndrome extrapyramidal, dyskinésies, hyperprolactinémie).

Dans le cas de la propériciazine, cette activité antidopaminergique est d'importance moyenne : l'activité antipsychotique est modérée et les effets extrapyramidaux sont modérés.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité précliniques

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydrogénophosphate de calcium, stéarate de magnésium.
Composition de l'enveloppe de la gélule : dioxyde de titane, gélatine.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Pour le conditionnement en tube : 5 ans.
Pour le conditionnement sous plaquettes thermoformées : 3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pour le conditionnement en tube : Pas de précautions particulières de conservation.
Pour le conditionnement sous plaquettes thermoformées : A conserver à une température ne dépassant pas + 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

50 ou 500 gélules en tube (polypropylène)
50 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Sanofi-aventis France
1-13 boulevard Romain Rolland
75014 Paris.

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

307 166.7 : 50 gélules en tube (polypropylène) (non commercialisé)
550 347.3 : 500 gélules en tube (polypropylène) (non commercialisé)
354 271.8 : 50 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) (commercialisé)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION /DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Sans objet.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Octobre 2012/V1.

11. DOSIMETRIE

Sans objet

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.