RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ORAP 1 mg comprimés
ORAP FORTE 4 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé d'Orap contient 1 mg de pimozide.
Un comprimé d'Orap forte contient 4 mg de pimozide.

Orap contient de la laque aluminique de jaune orangé S (E110) pouvant causer des réactions allergiques.
Orap forte contient de la laque aluminique d'indigotine (E132) pouvant causer des réactions allergiques.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.
1 mg : comprimé orange clair, rond et biconvexe avec l'inscription « ORAP 1 » sur une face.

4 mg : Comprimé vert, rond et biconvexe avec l'inscription « ORAP 4 » sur une face, et une barre de cassure sur l'autre face.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Orap (forte) est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de schizophrénie chronique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Lors d'un traitement d'entretien, on veillera à déterminer la dose minimale efficace par des adaptations posologiques régulières.

Adultes :
Chez l'adulte, la dose initiale recommandée est de 2 à 4 mg une fois par jour, selon le poids corporel et la gravité des symptômes.
On adapte ensuite la dose individuellement comme suit : on administre des doses supplémentaires de 2 à 4 mg par jour jusqu'à l'obtention d'un effet antipsychotique optimal avec un minimum d'effets indésirables. Entre 2 adaptations, on doit respecter une période de 1 semaine au moins.
La dose maximale pour les adultes est de 20 mg de pimozide par jour. La dose d'entretien oscille habituellement entre 2 et 12 mg par jour avec une moyenne de 6 mg. La réduction d'une dose élevée, qui aurait été administrée pendant un certain temps (p.ex. plus de 1 mois), se fait de manière progressive.

Personnes âgées :
Les personnes âgées sont plus sensibles à l'action des antipsychotiques. Chez les patients âgés, la posologie d'entretien est identique à celle pour le patient adulte. Il est cependant conseillé de commencer par une posologie réduite de moitié par rapport à celle pour le patient adulte.

Patients pédiatriques :
La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Orap (forte) pour le traitement de la schizophrénie chronique chez l'enfant n'ont pas été établies.

En cas de métabolisme lent du CYP2D6
Adultes et personnes âgées. Il est conseillé d'effectuer un génotypage du CYP2D6 en cas de posologie de 4 mg/jour ou supérieure. Chez les patients présentant un métabolisme lent du CYP2D6, il est conseillé de ne pas administrer de posologie supérieure à 4 mg/jour et de ne pas augmenter la posologie plus souvent que tous les 14 jours (voir rubrique 4.4 *Génotypage du CYP2D6*).

Mode d'administration
Orap (forte) ne peut être pris que par voie orale.
Pour tous les patients, il est recommandé de prendre une seule dose le matin.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à d'autres diphénylbutylpipéridines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- La maladie de Parkinson.
  Étant donné que la maladie de Parkinson résulte d'une sécrétion ou d'une activité insuffisante de la dopamine, un antipsychotique ne pourra qu'aggraver cette situation.
- Un allongement congénital préexistant de l'intervalle QT ou des antécédents familiaux de ce syndrome.
  Arythmies cardiaques ou torsades de pointes dans l'anamnèse. C'est pourquoi un ECG est conseillé avant l'instauration d'un traitement par Orap (forte). Le traitement au pimozide ne peut pas être instauré en présence d'un intervalle QT de plus de 450 msec (chez les hommes) ou 470 msec (chez les femmes).
- Un intervalle QT long acquis, comme en cas d'administration simultanée de médicaments dont il est connu qu'ils peuvent provoquer un allongement QT (voir aussi rubrique 4.5), une hypokaliémie ou une hypomagnésiémie connue, ou une bradycardie cliniquement significative.
- Des états comateux, une inhibition du système nerveux central.
- Orap (forte) en monothérapie est également contre-indiqué chez les patients dépressifs.
- L'utilisation simultanée de médicaments qui inhibent le CYP3A4 est contre-indiquée ; ces médicaments incluent : les antimycosiques azolés oraux ou parentéraux (p.ex. kétoconazole, fluconazole, miconazole, itraconazole et amphotéricine B), les inhibiteurs antiviraux de la protéase (p.ex. ritonavir, indinavir, saquinavir et nelfinavir), les antibiotiques macrolides (p.ex. érytromycine, claritromycine) et la néfadozone. L'utilisation simultanée de médicaments qui inhibent le CYP2D6, comme la quinidine, est également contre-indiquée. L'inhibition d'un ou des deux systèmes cytochromes P450 peut entraîner des taux plasmatiques accrus de pimozide et augmenter le risque d'allongement QT.
- L'utilisation simultanée d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine comme la sertraline, la paroxétine, le citalopram et l'escitalopram (voir rubrique 4.5) est contre-indiquée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Surveillance cardiaque (voir aussi rubrique 4.3. Contre-indications)
Il a très rarement été signalé des allongements de l'intervalle QT, des arythmies ventriculaires ainsi que des torsades de pointes chez des patients sans facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT en cas de posologie thérapeutique de pimozide et de surdosage. La tachycardie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire (dans certains cas avec issue fatale) ont également été signalées en plus de cas très rares de mort subite et d'arrêt cardiaque.
Comme avec d'autres neuroleptiques, tant en cas de posologie thérapeutique de pimozide que de surdosage, des cas de décès soudains ont été signalés. Avant de commencer le traitement et régulièrement pendant le traitement, un électrocardiogramme (ECG) doit être enregistré. Si des modifications interviennent au niveau de la repolarisation (allongement de l'intervalle QT, changements de l'onde T ou développement d'une onde U) ou si des arythmies se développent, il faut évaluer la nécessité d'un traitement par pimozide chez ces patients.

Ils doivent être étroitement suivis, et leur dose doit être diminuée ou le traitement arrêté. Si le QT ou le QTc dépasse 500 msec, le traitement par pimozide doit être arrêté. Il faut régulièrement contrôler les électrolytes.
Comme avec d'autres neuroleptiques, la prudence est de mise chez les patients qui présentent une affection cardiovasculaire. L'utilisation simultanée d'autres neuroleptiques doit être mentionnée.

Epilepsie
- Chez les patients atteints d'épilepsie ou ayant des antécédents de crises, on envisagera – en raison de l'éventuel abaissement du seuil de convulsion – une adaptation ou un ajustement des médications antiépileptiques préventives. Des convulsions de type « grand mal » ont été signalées en association avec Orap (forte).

Dyskinésie tardive
Comme avec toutes les substances antipsychotiques, une dyskinésie tardive peut survenir chez certains patients en cas de traitement au long cours ou après l'arrêt du traitement. Ce syndrome se caractérise principalement par des mouvements répétitifs involontaires de la langue, du visage, de la bouche ou de la mâchoire. Ces caractéristiques peuvent revêtir un caractère définitif chez certains patients. Le syndrome peut être masqué en cas de reprise du traitement, lorsque la dose est augmentée ou en cas de passage à un autre médicament antipsychotique. Le traitement doit être arrêté le plus rapidement possible.

Syndrome malin des neuroleptiques
Comme avec d'autres antipsychotiques, en cas d'utilisation d'Orap (forte), il faut faire attention à la manifestation du syndrome malin des neuroleptiques qui comprend essentiellement : hyperthermie, rigidité musculaire extrême et une instabilité du système nerveux autonome. La fièvre est souvent un signe précoce de ce syndrome. Peuvent également survenir : augmentation des taux sériques de créatine phosphokinase, leucocytose, tachypnée, altération de la conscience et transpiration abondante. La vie du patient est le plus souvent mise en danger par la rhabdomyolyse, qui s'accompagne d'une insuffisance rénale.

Outre l'arrêt immédiat du traitement par antipsychotiques et les mesures de soutien courantes, une intervention supplémentaire peut s'avérer nécessaire, selon l'appréciation du médecin.

Troubles hépatiques
La métabolisation d'Orap (forte) s'effectue dans le foie. C'est pourquoi la prudence est de mise chez les patients qui présentent des troubles hépatiques.

Augmentation de l'activité psychomotrice
Des études cliniques ont indiqué qu'Orap (forte) n'est que très peu ou pas du tout efficace dans le traitement de l'agitation, de l'excitation et de l'angoisse grave.
Si l'on passe d'un autre traitement antipsychotique à un traitement par Orap (forte), il est conseillé de réduire progressivement la dose des médications antérieures plutôt que d'arrêter brusquement leur administration. C'est surtout d'application si l'agitation psychomotrice figure dans l'anamnèse.

Cinétique de réponse/sevrage
En cas de schizophrénie, l'effet antipsychotique peut être retardé. Lors de l'arrêt de la médication, les symptômes ne réapparaissent parfois qu'après plusieurs semaines, voire plusieurs mois. En cas d'arrêt brutal de fortes doses, des nausées, des symptômes dyskinétiques transitoires, des vomissements et de l'insomnie ont été très rarement mentionnés. La diminution progressive de la dose est indiquée.

Symptômes extrapyramidaux
Comme avec tous les neuroleptiques, des symptômes extrapyramidaux peuvent survenir en cas d'utilisation d'Orap (forte) (voir rubrique 4.8). Des agents anticholinergiques contre la maladie de Parkinson peuvent être prescrits si nécessaire mais ils ne peuvent pas être prescrits de manière systématique comme mesure préventive.

Génotypage du CYP2D6
Dans une étude clinique, des personnes présentant des variations génétiques qui entraînent une métabolisation lente via le CYP2D6 (environ 5 à 10 % de la population) avaient des concentrations plus importantes de pimozide que celles qui présentaient un métabolisme rapide du CYP2D6. Les concentrations observées chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 étaient comparables à celles observées avec des inhibiteurs forts du CYP2D6 comme la paroxétine (voir rubrique 4.5).
Le temps nécessaire pour atteindre des concentrations du pimozide à l'état d'équilibre sera plus long chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 (environ 2 semaines) en raison de leur demi-vie plus longue. Il est conseillé d'instaurer un génotypage du CYP2D6 en cas de posologie de 4 mg/jour ou supérieure (adultes et personnes âgées). En outre, un autre schéma posologique est conseillé chez les patients qui métabolisent le CYP2D6 lentement sur le plan génétique (voir rubrique 4.2 – *En cas de métabolisme lent du CYP2D6*).

Régulation de la température corporelle
Une perturbation de la capacité de l'organisme à diminuer la température corporelle a été attribuée à des médicaments antipsychotiques. Des soins adaptés sont indiqués en cas de prescription d'Orap (forte) à des patients qui vont connaître une augmentation de leur température corporelle (p. ex. effort physique important, exposition à une chaleur extrême, administration simultanée de médicaments ayant une action anticholinergique ou déshydratation).

Effets endocriniens
Comme avec d'autres antipsychotiques, les effets hormonaux associés au pimozide, notamment l'hyperprolactinémie, peuvent entraîner une galactorrhée, une gynécomastie, une oligoménorrhée ou une aménorrhée ou des troubles de l'érection (voir rubrique 4.8).

Thromboembolie veineuse
Des cas de thromboembolie veineuse (VTE) ont été rapportés avec des médicaments antipsychotiques. Étant donné que les patients traités à base d'antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de VTE, tous les facteurs de risques possibles de VTE doivent être identifiés avant et durant un traitement à base d'Orap (forte) et des mesures préventives doivent être prises.

Mortalité accrue chez les personnes âgées atteintes de démence
Les patients âgés atteints de psychose liée à la démence et traités par antipsychotiques (classiques ou atypiques) présentent un risque de mortalité accru.
Des données provenant de deux études observationnelles à grande échelle ont montré que les personnes âgées atteintes de démence qui sont traitées avec des antipsychotiques présentent un risque légèrement accru de décès par rapport à celles qui ne sont pas traitées. Il n'existe pas suffisamment de données pour donner une estimation définitive de l'ampleur précise du risque et la cause de l'augmentation du risque n'est pas connue (voir rubrique 5.1.).
Orap (forte) n'est pas autorisé pour le traitement de troubles du comportement liés à la démence.

Excipients
Uniquement pour les comprimés de 1 mg d'Orap : contient de la laque aluminique de jaune orangé S (E110) pouvant provoquer des réactions allergiques.

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

Interactions pharmacodynamiques
*vin vivo*L'administration simultanée de médicaments dont il est connu qu'ils peuvent provoquer un allongement QT est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Des exemples de tels médicaments sont :
- certains anti-arythmiques, tels que ceux de la classe IA (comme la quinidine, le disopyramide et le procaïnamide) et de la classe III (comme l'amiodarone et le sotalol);
- les antidépresseurs tricycliques (comme l'amitriptyline);
- certains antidépresseurs tétracycliques (comme la maprotiline);
- certains antipsychotiques (comme les phénothiazines, le sertindol, l'halopéridol, le sulpiride, la chlorpromazine et le dropéridol);
- certains antihistaminiques H_1 (comme l'astémizole et la terfénadine);

- le cisapride;
- le bépridil;
- l'halofantrine;
- la sparfloxacine.

Cette liste est uniquement indicative et aucunement limitative.
Ne pas administrer le pimozide en même temps que des médicaments qui provoquent des modifications dans les électrolytes.

Orap (forte) peut renforcer l'activité sédative d'autres médicaments (barbituriques, benzodiazépines, antihistaminiques et analgésiques narcotiques), potentialiser l'effet de l'alcool et renforcer l'effet hypotenseur des antihypertenseurs.
Orap (forte) inhibe l'action des agonistes de la dopamine, tels la bromocriptine et le lisuride, et de la L-dopa.
Les antipsychotiques abaissent le seuil de convulsions. La prudence est de mise en cas d'utilisation simultanée d'autres substances qui peuvent provoquer des convulsions, par ex. le tramadol.
La prudence est de mise en cas d'utilisation simultanée de lithium.
Orap (forte) peut atténuer, en fonction de la dose, l'effet antiparkinsonien de la levodopa.

Interactions pharmacocinétiques
Le métabolisme du pimozide est principalement catalysé par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et le CYP2D6, et dans une moindre mesure par le CYP1A2. L'utilisation simultanée du pimozide avec des médicaments connus pour être des inhibiteurs du cytochrome P450 CYP3A4 ou CYP2D6 est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). L'augmentation du taux plasmatique de pimozide peut accroître le risque d'allongement de l'intervalle QT.
Comme l'enzyme CYP1A2 peut également contribuer à la métabolisation d'Orap (forte), on doit tenir compte du fait que des interactions médicamenteuses pourraient théoriquement se produire avec les inhibiteurs de ce système enzymatique (comme p.ex. la fluvoxamine) ou d'autres médicaments qui sont métabolisés par le CYP1A2 (p.ex. le paracétamol ; la théophylline).

Inhibiteurs du CYP3A4 et inducteurs du CYP3A4
Des données *in vivo* indiquent que ce sont principalement des inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP3A4, comme des antifongiques azolés (p.ex. le kétoconazole, le fluoconazole, le miconazole, l'itraconazole et l'amphotéricine B), des inhibiteurs antiviraux de protéase (p.ex. le ritonavir, l'indinavir, le saquinavir et le nelfinavir), des antibiotiques macrolides (p.ex. l'érytromycine, la claritromycine) et la néfazodone qui inhibent la métabolisation du pimozide, ce qui entraîne une forte augmentation du taux plasmatique de pimozide.

Étant donné que le jus de pamplemousse peut ralentir la métabolisation des médicaments qui sont métabolisés via l'enzyme CYP3A4, l'administration simultanée de jus de pamplemousse doit être évitée.

Certains médicaments (p.ex. phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne) ainsi que le tabac, qui stimulent dans le foie des enzymes métabolisants, peuvent renforcer le processus de métabolisation des antipsychotiques. Une adaptation de la médication peut alors s'avérer nécessaire.

Inhibiteurs du CYP2D6
Des données *in vivo* indiquent également que la quinidine réduit la métabolisation du pimozide dépendante du CYP2D6.

Une étude *in vivo* portant sur l'administration simultanée de pimozide et de citalopram a montré une augmentation moyenne des valeurs QTc d'environ 10 millisecondes. Le citalopram n'a pas entraîné de modifications de l'ASC [aire sous la courbe] et de la C_{max} du pimozide (voir rubrique 4.3).

L'administration simultanée pendant une étude *in vivo* de pimozide dans le cadre d'un traitement à base de sertraline à l'état d'équilibre a entraîné une augmentation de 40 % de l'ASC et de la C_{max} du pimozide (voir rubrique 4.3).

Une étude *in vivo* portant sur le pimozide (dose unique de 2 mg) et la paroxétine (60 mg par jour) administrés simultanément a montré des augmentations moyennes de 151 % pour l'ASC du pimozide et de 62 % pour la C_{max} du pimozide (voir rubrique 4.3).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
On ne dispose d'aucune donnée, ou seulement de données limitées, concernant l'utilisation du pimozide chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont Orap (forte)) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du pimozide chez la femme enceinte.

Allaitement
Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion des métabolites de pimozide dans le lait maternel. Un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Orap (forte).

Fertilité
Il n'existe pas de données sur l'effet possible du pimozide sur la fertilité chez l'être humain.

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

Orap (forte) peut interférer avec des activités qui requièrent de la vigilance, principalement en début de traitement. Ces effets peuvent être renforcés par la consommation d'alcool. C'est pourquoi on conseillera au patient de ne pas conduire de véhicule ni d'utiliser de machines tant que sa sensibilité individuelle n'est pas connue.

4.8 Effets indésirables

La sécurité d'emploi d'Orap (forte) a été étudiée dans des études cliniques menées auprès de 165 patients atteints de schizophrénie, de troubles anxieux et de troubles comportementaux dans 7 études contrôlées contre placebo et auprès de 303 patients dans 11 études avec un comparateur actif. Il s'agissait de patients atteints de schizophrénie (10 études, y compris la schizophrénie chronique) ou de fatigue psychique.
Sur la base des données cumulées issues de ces études cliniques, les effets secondaires les plus fréquemment mentionnés (≥ 9 %) étaient : affections du système nerveux : étourdissements (11 %) et somnolence (11 %), troubles extrapyramidaux (9 %) ; rigidité musculaire (9 %) ; hyperhydrose (13 %) ; nycturie (12 %).

Le tableau ci-dessous donne, outre les effets secondaires susmentionnés, les effets secondaires signalés tant lors de l'utilisation d'Orap (forte) dans des études cliniques que dans l'utilisation post-commercialisation. Les effets secondaires sont répartis par classe de systèmes d'organes et classés par fréquence, selon les définitions suivantes :

Très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau : Effets secondaires d'Orap (forte) signalés dans le cadre d'études cliniques et après sa mise sur le marché.

Classe de système d'organes	**très fréquent**	**fréquent**	**peu fréquent**	**fréquence indéterminée**
Affections endocriniennes				hyperglycémie (chez les patients présentant déjà un diabète existant), hyperprolactinémie (augmentation de la prolactine dans le sang)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		anorexie		hyponatrémie
Affections psychiatriques		dépression; insomnie; agitation; impatiences		baisse de la libido
Affections du système nerveux	étourdissements; somnolence	troubles extrapyramidaux; acathisie; céphalée; tremblement; léthargie	bradykinésie; phénomène de roue dentée; dyskinésie; dystonie; dysarthrie	syndrome malin des neuroleptiques; convulsion de type « grand mal »; dyskinésie tardive
Affections oculaires		vision floue	crises oculogyres	
Affections cardiaques				torsades de pointes; tachycardie ventriculaire; fibrillation ventriculaire
Affections gastro-intestinales		constipation; sécheresse buccale; vomissements; hypersialorrhée; nausée		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	hyperhydrose	hyperactivité des glandes sébacées	prurit; rash	urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques		rigidité musculaire	spasmes musculaires	nuque raide
Affections du rein et des voies urinaires	nycturie	pollakiurie		glycosurie
Affections des organes de reproduction et du sein		troubles de l'érection	aménorrhée oligoménorrhée	galactorrhée; gynécomastie; baisse de la libido

Troubles généraux et anomalies au site d'administration		épuisement	œdème du visage	hypothermie
Investigations		prise de poids		ECG présentant un allongement de l'intervalle QT; EEG anormal
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales				syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir rubrique 4.6.)

Thromboembolie nerveuse

Des cas de thromboembolie veineuse, y compris des cas d'embolie pulmonaire et des cas de thrombose veineuse profonde ont été rapportés avec des médicaments antipsychotiques. Fréquence indéterminée.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Pour la Belgique :
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be
Pour le Luxembourg:
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes et signes
La dose à laquelle des signes de surdosage apparaîtront varie fortement d'après les individus. En général, les signes et symptômes d'un surdosage correspondent à une aggravation des effets pharmacologiques, parmi lesquels les symptômes extrapyramidaux sont les plus marqués. Les symptômes de surdosage sont : crises oculogyres, tremblement, sialorrhée, rigidité musculaire, akinésie, akathisie, envie de dormir, et autres. Il faut penser également au risque d'arythmies cardiaques, parfois associées à un allongement QT et à des arythmies ventriculaires, y compris des torsades de pointes. Des arythmies graves peuvent s'accompagner d'hypotension et de choc.
Traitement:
Il n'existe pas d'antidote spécifique du pimozide. Il peut être indiqué de veiller à ce que les voies respiratoires restent dégagées et de recourir à une ventilation mécanique (si nécessaire).
Un contrôle électrocardiographique continu doit être instauré en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies ventriculaires, y compris de torsades de pointe, jusqu'à ce que l'ECG revienne à la normale.
L'administration d'anti-arythmiques peut être indiquée.
Une hypotension et un choc peuvent être traités par l'administration IV de liquides, plasma, albumine concentrée et agents vasoactifs, comme la dopamine ou la dobutamine.
En cas d'apparition de symptômes extrapyramidaux graves, un médicament antiparkinsonien peut être administré.

En raison de la longue demi-vie du pimozide, les patients qui ont pris une surdose doivent être surveillés pendant au moins 4 jours.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psycholeptiques, antipsychotiques, dérivés de la diphénylbutylpipéridine
Code ATC: N05AG02
Orap (forte) est un antipsychotique appartenant au groupe des diphénylbutylpipéridines. Orap (forte) est un puissant antagoniste de la dopamine. A ce titre, il peut être rangé parmi les antipsychotiques fortement incisifs. Une activité antisérotoninergique minime (sur les récepteurs $5HT_2$) a été mise en évidence. Orap (forte) n'exerce aucune activité antihistaminique, adrénolytique ou anticholinergique. Pour ce qui est du cerveau, les conséquences directes de l'effet bloquant de la dopamine s'expriment par : une activité incisive sur les délires et les hallucinations (probablement par interaction au niveau des tissus mésocorticaux et limbiques) et par une activité au niveau des noyaux gris centraux. Cette dernière activité est probablement à l'origine des effets secondaires extrapyramidaux moteurs (dystonie, akathisie et parkinsonisme). Les effets antidopaminergiques périphériques sont notamment responsables de l'inhibition des nausées et vomissements (via la zone-gâchette chimioréceptrice), du relâchement des sphincters gastriques et intestinaux et de l'augmentation de la sécrétion de prolactine. En ce qui concerne ce dernier point, contrairement aux autres antipsychotiques possédant des effets antidopaminergiques semblables, la sécrétion de prolactine est particulièrement faible. Orap (forte) ne possède aucune propriété sédative.
L'électroencéphalogramme, après administration d'Orap (forte), montre même des activités stimulantes. Tout cela fait qu'Orap (forte) est efficace dans le traitement du patient apathique, replié et autiste, et favorise la resocialisation. Des syndromes obsessionnels, phobiques et de névrose d'angoisse ont également été favorablement influencés par l'administration d'Orap (forte).

Des analyses issues de dix-sept études contrôlées contre placebo (durée modale de 10 semaines), principalement chez des patients qui utilisaient des antipsychotiques atypiques, ont fait apparaître un risque de mortalité qui était 1,6 à 1,7 fois plus important chez les patients traités par le médicament que chez ceux qui recevaient le placebo. Au cours d'une étude contrôlée typique, d'une durée de dix semaines, le pourcentage de décès survenus chez les patients traités par le médicament était d'environ 4,5 %, contre un pourcentage d'environ 2,6 % dans le groupe ayant reçu le placebo. Même si les causes des décès divergent, il apparaît que la majorité d'entre eux étaient soit de nature cardiovasculaire (par exemple défaillance cardiaque, mort subite) soit infectieuse (par exemple pneumonie). Des études observationnelles, dont également les deux études à grande échelle susmentionnées, suggèrent que, tout comme les antipsychotiques atypiques, le traitement par antipsychotiques classiques peut augmenter la mortalité. On ignore dans quelle mesure les résultats de mortalité accrue dans les études observationnelles peuvent être attribués à l'antipsychotique plutôt qu'à des caractéristiques particulières du patient.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale d'Orap (forte), plus de 50% de la dose est résorbée et la substance active peut être très rapidement retrouvée dans le plasma. Après 8 heures environ, les concentrations sanguines atteignent des valeurs maximales. La liaison aux protéines dans le sang est de 98%.

Le pimozide subit une importante métabolisation de premier passage et est largement métabolisé par N-déalkylation dans le foie. Cette métabolisation est principalement catalysée par les cytochromes CYP3A4 et CYP2D6 et, dans une moindre mesure, par le CYP1A2. Les principaux métabolites sont la 1-(4-piperidyl)-2-benzimidazolinone et le 4,4-bis(4-fluorphenyl)-acide butyrique. Les métabolites ne contribuent pas à l'activité antipsychotique d'Orap (forte). Les taux plasmatiques thérapeutiques s'élèvent en moyenne à 2-3 nanogrammes par millilitre par milligramme de dose journalière orale.

La demi-vie d'élimination moyenne du pimozide chez les schizophrènes est de 55 heures environ, voire jusqu'à 150 heures chez certains patients. Les valeurs individuelles des aires sous la courbe de concentration-temps dans une étude déterminée différaient fortement, à savoir d'un facteur de 1 à 13. La signification de ce phénomène n'est pas claire, en particulier parce qu'aucun lien n'a pu être établi entre les concentrations plasmatiques et les observations cliniques.
L'excrétion se fait pour 38% par voie rénale. Moins de 1% est retrouvé dans l'urine sous forme inchangée. Ce profil pharmacocinétique explique qu'une administration unique suffit pour une période de 24 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les résultats d'études de mutagenèse ne montrent pas de génotoxicité. Les études de cancérogenèse n'ont pas indiqué de tumeurs liées au traitement chez les rats et chez les souris mâles, mais chez les souris femelles, une incidence accrue des adénomes de l'hypophyse et des adénocarcinomes mammaires a été constatée. Ces modifications histopathologiques au niveau des glandes mammaires et de l'hypophyse sont réputées être médiées par la prolactine et ont été démontrées chez les rongeurs comme étant consécutives à une hyperprolactinémie due à toute une variété de neuroleptiques. La pertinence de cette observation pour l'être humain reste cependant inconnu.

Les données chez les animaux ont démontré une certaine toxicité embryonnaire à des doses équivalentes aux doses maximales utilisées chez l'être humain. Un retard dans la croissance fœtale et une toxicité fœtale ont été observés à des doses environ 6 fois supérieures aux doses maximales utilisées chez l'être humain, exprimées en mg/kg. Aucun effet tératogène n'a été observé.
Il est apparu dans des études *in vivo* que le pimozide bloque le canal cardiaque de type hERG et prolonge la durée des potentiels d'action dans des cœurs perfusés isolés. Cet effet sur le canal de type hERG peut être atténué par l'effet bloquant du pimozide sur le canal calcique de type L du cœur. Il ressort de toute une série d'études *in vivo* menées chez les animaux que l'administration intraveineuse ou orale de pimozide provoque un allongement important de l'intervalle QTc. Les doses qui ont allongé l'intervalle QTc n'ont pas provoqué d'arythmies.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Orap comprimés :
hydrogénophosphate de calcium dihydraté, amidon de maïs, cellulose microcristalline, polyvidone K30, talc, huile de coton hydrogénée, oxyde de fer jaune (E172) et laque aluminique de jaune orangé S (E110).
Orap forte comprimés :
hydrogénophosphate de calcium dihydraté, amidon de maïs, cellulose microcristalline, polyvidone K30, talc, huile de coton hydrogénée, oxyde de fer jaune (E172) et laque aluminique de disulfonate de sodium d'indigotine (E132).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Orap : 3 ans
Orap forte : 3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Orap 1 mg comprimés : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Orap forte 4 mg comprimés : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Orap : plaquette thermoformée (PVC et film aluminium) de 75 ou 250 (emballage clinique) comprimés à 1 mg.
Orap forte : plaquette thermoformée (PVC ou film aluminium) de 20 ou 240 (emballage clinique) comprimés à empreinte cruciforme à 4 mg.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

EUMEDICA N.V./S.A.
Avenue Winston Churchill 67
BE-1180 Bruxelles

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

Orap comprimés : BE000856
LU: 2008089907
Orap forte comprimés : BE000847
LU: 2008089908

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

Date de première autorisation :
Orap comprimés : 01/10/1968
Orap forte comprimés : 01/05/1970

Date de dernier renouvellement :
Orap comprimés : 27/10/2010
Orap forte comprimés : 27/10/2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 05/2026