

Version 4.2, 04/2021

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IMAP 2 mg/mL suspension injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fluspirilène 2 mg par mL

Excipient(s) à effet notoire : alcool benzylique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

L'indication d'Imap est le traitement d'entretien des troubles psychotiques chroniques, avec comme but la prévention des récédives.

4.2 Posologie et mode d'administration

La délivrance se fait sur prescription médicale.

Posologie

La dose hebdomadaire d'Imap exerçant une activité inhibitrice optimale sur le plan psychomoteur et antipsychotique et comportant un minimum d'effets indésirables extrapyramidaux, diffère fortement selon les individus. Elle est en moyenne de 0,5 à 5 mL (1 à 10 mg). On peut constituer une dose d'attaque en injectant des doses complémentaires pendant deux ou trois jours. Ceci se fait en fonction des résultats obtenus. Chez les patients chroniquement agités ou, de manière générale, chez les patients qu'il faut continuellement inhiber sur le plan moteur, il peut être nécessaire d'administrer temporairement Imap à des intervalles plus courts (p.ex. tous les 3 jours). La dose maximale pour l'adulte est de 12 mg par semaine. Lors d'un traitement d'entretien, on s'efforcera d'atteindre la dose minimale efficace par des adaptations régulières de la dose.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'Imap chez les enfants âgés de mois de 18 ans n'ont pas encore été établie.

Personnes âgées

Les personnes âgées sont plus sensibles à l'activité des neuroleptiques. Chez ces sujets, il est dès lors conseillé de réduire la dose initiale (p.ex. en commençant le traitement par une demi-dose).

Mode d'administration

Imap est administré uniquement par voie intramusculaire. Agiter avant utilisation.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Imap contient de l'alcool benzylique (12 mg/mL) qui ne doit pas être administré aux prématurés, ni aux nouveaux-nés. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et chez les enfants jusque 3 ans.
- La maladie de Parkinson. Étant donné que la maladie de Parkinson résulte d'une sécrétion ou d'une activité insuffisante de la dopamine, un neuroleptique ne pourra qu'aggraver cette situation.
- Dépression du système nerveux central, états comateux et hypersensibilité connue à un composant de la suspension ou à d'autres diphénylbutylpipéridines.
- De même, Imap en monothérapie est contre-indiqué chez les patients dépressifs.
- Affections cardiovasculaires cliniquement significatives (par exemple, infarctus du myocarde aigu récent, insuffisance cardiaque non compensée, arythmies traitées par des antiarythmiques de type IA ou III).
- Allongement de l'intervalle QTc.
- Antécédents d'arythmie ventriculaire ou de torsade de pointes.
- Hypokaliémie non corrigée.
- Traitement par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de psychose liée à la démence

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. Imap n'est pas autorisé pour le traitement de troubles du comportement liés à la démence.

Syndrome malin des neuroleptiques

Comme d'autres antipsychotiques, l'Imap est associé au syndrome malin des neuroleptiques : une réaction idiosyncrasique caractérisée par une hyperthermie, une rigidité musculaire généralisée, une instabilité autonome et une altération de la conscience. L'hyperthermie est souvent un signe précoce de ce syndrome. Le traitement antipsychotique doit être arrêté immédiatement et un traitement de soutien approprié ainsi qu'une surveillance attentive doivent être mis en place.

Pour prévenir le syndrome malin des neuroleptiques, une attention particulière sera portée aux symptômes tels que les poussées de fièvre non immédiatement explicables, la rigidité musculaire anormale ou s'aggravant soudainement, les mouvements répétitifs orofaciaux, la salivation, le mutisme, etc. (voir aussi section 4.8).

Le traitement doit se faire en unité de soins intensifs et, outre l'arrêt des neuroleptiques, est essentiellement symptomatique : refroidissement, rééquilibrage électrolytique, lutte contre l'hypertonie musculaire avec, par exemple, du dantrolène sodique (1 à 10 mg/kg, à répéter éventuellement en fonction du résultat obtenu). La bromocriptine, les anticholinergiques, l'amantadine et les électrochocs sont également utilisés dans le traitement des MNS.

Dyskinésie tardive

Comme avec tous les antipsychotiques, une dyskinésie tardive peut survenir chez certains patients sous traitement à long terme ou après l'arrêt du traitement. Ce syndrome se caractérise principalement par des

mouvements rythmiques involontaires de la langue, du visage, de la bouche ou de la mâchoire. Ces caractéristiques peuvent se manifester de manière permanente chez certains patients. Le syndrome peut être masqué si le traitement est repris, si la dose est augmentée ou si l'on passe à un autre antipsychotique. Le traitement doit être interrompu dès que possible.

Les mesures préventives contre le développement de la dyskinésie tardive sont dictées par les hypothèses existantes sur l'étiologie. Ainsi, il est recommandé d'ajuster régulièrement la dose d'entretien du neuroleptique de manière à ce qu'elle se rapproche le plus possible de la dose minimale efficace.

La prévention et le traitement peuvent être déterminés par les attitudes suivantes :

- Si un médicament à base d'antidopamine est absolument nécessaire :
 - On peut réduire très lentement (sur une période de plusieurs mois) la dose jusqu'à la dose efficace la plus faible pour traiter la psychose.
 - On peut augmenter la dose d'antidopamine (de préférence avec un médicament ayant une action puissante et sélective sur l'antidopamine, comme l'halopéridol, le bépéridol, le pimozide, le brompéridol, le penfluridol, l'Imap, etc.) jusqu'à ce que les symptômes les plus gênants soient contrôlés. Ensuite, la dose, étalée sur plusieurs mois, doit être progressivement réduite.

- Si un médicament antidopaminergique peut être omis :

L'administration d'Imap doit être interrompue. Dans de nombreux cas, l'état se normalisera très lentement. Certains symptômes peuvent persister.

Symptômes extrapyramidaux

Comme avec tous les neuroleptiques, des symptômes extrapyramidaux peuvent survenir, tels que tremblements, rigidité, salivation, bradykinésie, acathisie et dystonie aiguë.

Des anticholinergiques de type antiparkinsonien peuvent être prescrits en cas de besoin, mais ne doivent pas être prescrits systématiquement à titre préventif.

Les patients âgés sont plus sensibles, en particulier en ce qui concerne les symptômes extrapyramidaux.

Un médicament anticholinergique ou, si possible, une réduction de la dose d'Imap font disparaître les symptômes de parkinsonisme. Une adaptation régulière de la dose de l'anticholinergique anticholinergique peut être indiquée. Les benzodiazépines peuvent être utiles en cas de spasmes musculaires.

Epilepsie

Chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents de crises, en raison de l'abaissement possible du seuil de convulsion, une adaptation ou un ajustement des médicaments antiépileptiques préventifs devra être envisagé.

Groupes de patients particuliers

La métabolisation de l'Imap se produit principalement dans le foie. Par conséquent, la prudence est de mise chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

En l'absence de données, l'Imap n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

Les personnes âgées sont plus sensibles à l'action de ces médicaments. Il est donc

Il est donc conseillé de réduire la dose chez eux (par exemple en commençant par une demi-dose).
demi-dose).

Prolactine

Bien qu'il n'y ait pas de preuves concluantes sur le rôle de la prolactine dans les tumeurs du sein chez les femmes, l'hyperprolactinémie induite par l'utilisation d'Imap peut affecter négativement le pronostic d'un cancer du sein préexistant. Le médicament sera donc administré avec prudence dans de telles circonstances.

Allongement de l'intervalle QT

La prudence est de mise chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT.

Un ECG doit être réalisé chez tous les patients avant l'instauration du traitement (voir section 4.3).

Pendant le traitement, la nécessité d'une surveillance ECG doit être évaluée au cas par cas.

Si le QT est allongé pendant le traitement, la dose doit être réduite et si le QTc > 500 msec, le traitement doit être arrêté.

Une surveillance périodique des électrolytes du patient est recommandée.

L'utilisation concomitante avec d'autres antipsychotiques doit être évitée.

Thromboembolie veineuse

Quelques cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été rapportés suite à l'utilisation d'antipsychotiques.

Étant donné que les patients traités par des antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque possibles de TEV doivent être identifiés avant et pendant le traitement par Imap et des mesures préventives doivent être prises.

Considérations particulières

En raison de la forme microcristalline de cette préparation, une excitation et une inflammation peuvent se produire au niveau du site d'injection. Il est recommandé d'effectuer les injections alternativement dans le muscle fessier droit et gauche.

Ce médicament contient de l'alcool benzylique et du sodium.

Ce médicament contient 12 mg d'alcool benzylique par ml.

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Risque accru en raison de l'accumulation chez les jeunes enfants.

De grandes quantités doivent être utilisées avec prudence et uniquement si nécessaire, en particulier chez les personnes souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale, en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

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

Médicaments qui prolongent l'intervalle QT

Comme pour les autres médicaments de cette classe, l'utilisation concomitante d'Imap et de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (tels que les antiarythmiques de classe IA et III) doit être évitée.

Médicaments interférant avec l'équilibre électrolytique

La prudence est de mise en cas d'utilisation concomitante d'Imap et de médicaments connus pour provoquer un déséquilibre électrolytique.

Hypnotiques, analgésiques et alcool

L'Imap peut potentialiser la sédation de certains médicaments (barbituriques, benzodiazépines, antihistaminiques sédatifs et morphinomimétiques) et de l'alcool.

La prudence est donc de mise chez les patients qui prennent en même temps de l'alcool, des barbituriques ou d'autres sédatifs, des antihistaminiques sédatifs ou des analgésiques narcotiques.

Dyskinésie tardive

L'utilisation concomitante d'autres antipsychotiques, de lithium, d'antidépresseurs, d'antiparkinsoniens et de médicaments à action anticholinergique centrale augmente le risque de développer une dyskinésie tardive.

Agonistes de la dopamine

L'Imap antagonise l'action des agonistes de la dopamine tels que la bromocriptine, l'amantadine, la cabergoline, le pergolide, le ropirinol et la L-dopa.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du fluspirilène pendant la grossesse chez l'homme pour évaluer sa nocivité potentielle.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont Imap) 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.

Des études animales ont montré une toxicité pour la reproduction (voir section 5.3). L'utilisation d'Imap n'est pas recommandée pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le fluspirilène est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Imap.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur la fertilité humaine. Les études animales indiquent des effets sur la fertilité des rats femelles (voir section 5.3).

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

Imap peut interférer avec des activités qui requièrent la vigilance. C'est pourquoi il faut conseiller 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 de l'Imap a été étudiée chez 1106 patients schizophrènes traités par fluspirilène qui ont participé à 15 études ouvertes.

Sur la base des données regroupées de ces essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq 2,5\%$) (avec % d'incidence) étaient les suivants :

- Troubles du système nerveux : hypokinésie (3,9), troubles extrapyramidaux (3,6), acathisie (3,5), parkinsonisme (3,4), tremblements (3,2).
- Troubles gastro-intestinaux : nausées (2,6).

Outre les effets indésirables énumérés ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été observés dans les études cliniques et rapportés dans la pratique (post-commercialisation) lors de l'utilisation de l'Imap.

Les classes de fréquence sont présentées selon les définitions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; et non connu (ne peut être déterminé avec les données disponibles).

Manifestations générales et anomalies au site d'administration	Fatigue; Réaction au site d'injection*	Troubles de la marche		
Investigations		Prise de poids		

* voir section 4.4

Symptômes d'accumulation:

La longue durée d'action de ce médicament peut entraîner des symptômes d'accumulation (effets secondaires persistants). On peut faire disparaître ceux-ci en instaurant une pause ou en réduisant la dose.

Symptômes extrapyramidaux:

Des symptômes extrapyramidaux aigus, découlant d'un blocage de la dopamine, peuvent se manifester, surtout au début du traitement (le plus souvent au cours des 7 premiers jours).

Les signes cliniques les plus courants de ces symptômes extrapyramidaux sont:

- dystonies aiguës: torticolis, trismus, crises oculogyres, crampes musculaires;
- acathisie: incapacité à rester tranquille;
- parkinsonisme: bradykinésie, akinésie, raideur musculaire, difficultés de marche, amimie, micrographie, tremblements, hypersalivation, etc.

Ces symptômes se manifestent le plus souvent 6 à 12 heures après l'injection et disparaissent généralement en 24 à 48 heures (voir section 4.4 pour le traitement).

Dyskinésie tardive:

Après un usage prolongé ou à l'arrêt de neuroleptiques, peut apparaître un syndrome caractérisé le plus souvent par des mouvements involontaires et répétitifs des muscles orofaciaux (le "syndrome bucco-linguo-masticatoire"). Le syndrome peut être masqué lorsque le traitement est réinstauré, lorsque la posologie est augmentée ou lorsqu'on passe à un autre antipsychotique. Le risque de dyskinésie tardive augmente proportionnellement à l'âge et les femmes semblent y être particulièrement sensibles. Selon l'hypothèse qui prévaut aujourd'hui, une posologie continuellement trop élevée (dose supérieure à la dose nécessaire pour inhiber la psychose) contribuerait entre autres à l'apparition de ce syndrome (voir section 4.4 pour la prévention et le traitement).

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN):

Ce syndrome rare, associé à tous les neuroleptiques, consiste en un dérèglement végétatif central aigu entraînant des troubles graves des fonctions végétatives principales telles, entre autres, la thermorégulation, la respiration, les automatismes cardio-vasculaires. Le tableau clinique comporte surtout : rigidité musculaire générale, hyperthermie grave, troubles de la conscience, dérèglement neurovégétatif, coma et élévation des taux de CPK (créatine-phosphokinase). Le syndrome a une issue mortelle dans plus de 15% des cas. Le traitement appliqué à un stade précoce offre le plus de chances de succès. Ce stade précoce se caractérise par les symptômes suivants : augmentation de la rigidité musculaire, akinésie, agitation prononcée, mutisme, sialorrhée, difficultés de déglutition, syndrome bucco-linguo-masticatoire intense, sudation, tachycardie et forte fièvre sans cause démontrable (voir section 4.4 pour le traitement).

Thromboembolie veineuse:

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 inconnue.

Les effets indésirables suivants ne sont pas basés sur des données provenant d'études ou de rapports spontanés avec Imap et ne sont donc pas inclus dans le tableau. Ces effets secondaires sont connus pour être des effets de classe des diphénylbutylpipéridines et sont donc répertoriés comme des effets

secondaires possibles de l'Imap : Allongement de l'intervalle QT, arythmie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire (rare), mort subite inexpliquée, arrêt cardiaque, torsades de pointes.

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

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@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:

La dose à laquelle des signes de surdosage apparaîtront varie fortement d'après les individus. Les symptômes sont de nature parkinsonienne: entre autres crises oculogyres, sialorrhée, rigidité musculaire, akinésie, acathisie et tendance à l'endormissement. Une certaine excitation est possible.

Traitement:

Le traitement visera surtout à soutenir. Lorsque des symptômes de nature parkinsonienne se manifestent, on peut administrer un anticholinergique.

Il convient de tenir compte des propriétés de longue durée d'action d'Imap.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antipsychotique, dérivés de la diphénylbutylpipéridine, code ATC : N05AG01

Outre son effet puissant sur les délires et les hallucinations, le fluspirilène exerce un effet d'amortissement psychomoteur. Les contacts sociaux, l'activité et le comportement s'améliorent généralement lors du Traitement par Imap.

Le fluspirilène administré par voie intramusculaire sous forme de suspension microcristalline dans l'eau a un effet durable attribué à une absorption lente à partir du site d'injection, combine à une élimination lente à partir du cerveau. Par conséquent, l'action du fluspirilène est très régulière et reproductible d'une

semaine à l'autre. La durée d'action d'une dose optimale varie entre cinq à six jours et un peu plus d'une semaine. L'effet maximal est généralement observé dans les deux jours suivant l'injection.

Comme d'autres neuroleptiques, le fluspirilène semble bloquer la transmission des impulsions médiée par la dopamine D2 dans les neurones dopaminergiques au niveau des zones sous-corticales du cerveau.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le fluspirilène est bien absorbé par voie intramusculaire.

Distribution

Environ 97 % du fluspirilène est lié aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

Le métabolisme se produit par conjugaison et N-désalkylation.

Élimination

La demi-vie après une administration unique de 1,5 mg de fluspirilène est d'environ 2 à 3 jours. La demi-vie d'élimination terminale après administration hebdomadaire pendant 12 semaines de 1,5 mg de fluspirilène est de 5 semaines. Moins de 3 % sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines. Moins de 50 % sont excrétés en l'espace de 7 jours, tandis qu'environ 70 % de la substance et de ses métabolites sont excrétés en l'espace de 27 jours après l'administration d'une dose intramusculaire unique.

Linéarité

Les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes dans les 24 heures suivant l'injection. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été atteintes après la deuxième injection. La pharmacocinétique de l'Imap après une administration hebdomadaire était linéaire à 6 semaines.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études chroniques avec des doses répétées jusqu'à 18 mois chez le rat et 12 mois chez le chien et le singe ont montré des effets toxiques sur le SNC liés à la pharmacologie du fluspirilène. Les effets sur le SNC les plus fréquemment observés, à des doses d'environ 12 fois la dose maximale recommandée pour l'homme (DMRH) en mg/kg, étaient la sédation et la réduction de l'activité motrice. D'autres effets sur le SNC chez les singes rhésus à des doses égales à la DMRH, en mg/kg, ont été une diminution de l'agressivité, une catalepsie, des cataractes, des tremblements, une anorexie, une diarrhée légère, une hyperactivité, de la bave, une incapacité à faire sa toilette, des yeux rigides, des paupières réduites et des mouvements rythmiques involontaires des yeux (nystagmus). Des effets endocriniens, identifiés comme une stimulation des glandes reproductrices, pituitaires et mammaires, ont été observés chez les rats et les chiens, mais pas chez les singes. Des effets similaires ont été rapportés avec d'autres neuroleptiques et sont probablement liés à la prolactine. Ces effets endocriniens ont été mis en évidence dans des études sur la reproduction chez le rat, où l'on a observé une réduction de l'implantation et des grossesses ainsi qu'une embryotoxicité à une dose d'environ 5 fois la DMRH en mg/kg. Aucune génotoxicité n'a été observée dans un petit nombre d'études de génotoxicité réalisées. Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée et aucune lésion préneoplasique n'a été observée dans les études de toxicité chronique avec administrations répétées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Alcool benzylique, polysorbate 80, phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydré, polividone K17, eau pour injection

6.2 Incompatibilités

Non applicable.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Les flacons d'Imap doivent être conservés debout.
Les flacons d'Imap doivent être agités avant l'emploi.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Imap flacons : emballage de 1 ou 5 flacons de 6 mL.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination <et manipulation>

La suspension injectable Imap est administrée par voie intramusculaire.
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 Pharmaceuticals GmbH
Basler Straße 126
DE-79540 Lörrach
Allemagne

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

Imap flacons de 6 mL: BE000996

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

Date de première autorisation : 01 juin 1970
Date de dernier renouvellement : 14 février 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 09/2023