

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

27 septembre 2017

tiapride chlorhydrate

TIAPRIDAL 100 mg, comprimé sécable

B/20 (CIP : 34009 317 424 9 4)

TIAPRIDAL 5 mg/goutte, solution buvable en gouttes

Flacon compte-goutte de 30 ml (CIP : 34009 346 110 9 4)

TIAPRIDAL 100 mg/2 ml, solution injectable en ampoule

B/12 (CIP : 34009 317 425 5 5)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	N05AL03 (antipsychotique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p><u>TIAPRIDAL 100 mg, comprimé sécable</u> « Chez l'adulte : - Traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés. - Chorée sévère dans la maladie de Huntington <u>Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans :</u> Forme sévère de la maladie des tics de Gilles de la Tourette lorsque le traitement non pharmacologique n'est pas suffisant. »</p> <p><u>TIAPRIDAL 5 mg, solution buvable en gouttes</u> « Chez l'adulte : - Traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés. - Chorée sévère dans la maladie de Huntington</p> <p><u>Chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans :</u> Forme sévère de la maladie des tics de Gilles de la Tourette lorsque le traitement non pharmacologique n'est pas suffisant. »</p>

TIAPRIDAL 100 mg/2 ml, solution injectable en ampoule

« - Traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure nationale) : TIAPRIDAL 100 mg, comprimé sécable et TIAPRIDAL 100 mg/2 ml, solution injectable en ampoule (IM, IV) : 24 juin 1974 TIAPRIDAL 5 mg, solution buvable en gouttes : 9 mars 1998 Rectificatifs en date du 26/10/2011 avec harmonisation des rubriques du RCP (voir rubrique « 4.2 Tolérance » de l'avis), du 26/06/2013 et du 09/06/2016 avec notamment la suppression et la modification de plusieurs indications (voir rubrique « 02. Contexte » de l'avis).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 N Système nerveux N05 Psycholeptiques N05A Antipsychotiques N05AL Benzamides N05AL03 Tiapride

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 1^{er} avril 2015, la Commission a considéré que le service médical rendu de TIAPRIDAL était modéré dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité chez l'adulte, dans le traitement des chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette et dans le traitement des troubles graves du comportement avec agitation et agressivité de l'enfant.

Les modifications du RCP suivantes sont survenues en date du 26/06/2013 et du 09/06/2016 concernant la rubrique « 4.1 Indications thérapeutiques » à l'issue de réévaluations du rapport bénéfice-risque par l'ANSM¹ :

- la suppression de l'indication « Algies intenses et rebelles » pour les formes comprimés et injectable ;
- la suppression de l'indication chez l'enfant « Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité » pour les formes comprimés et solution buvable ;
- la restriction du traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité à 4 semaines de traitement et aux formes associées à des symptômes psychotiques, pour toutes les formes, chez l'adulte ;
- la restriction du traitement à la forme sévère de la Chorée de Huntington et à la forme sévère de la maladie des tics de Gilles de la Tourette (lorsque le traitement non pharmacologique n'est pas suffisant), chez l'adulte pour les formes comprimés et solution buvable.

¹ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé. Compte-rendu de la séance du 25 novembre 2014. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e96d17e63de9c15f36f52be5db63de59.pdf. [accédé le 06/07/2017].

De plus, la dose maximale journalière recommandée est dorénavant limitée à 1200 mg par jour pour la forme injectable au lieu de 1800 mg/jour².

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

TIAPRIDAL 100 mg, comprimé sécable

« Chez l'adulte :

- Traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés.
- Chorée sévère dans la maladie de Huntington.

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans :

Forme sévère de la maladie des tics de Gilles de la Tourette lorsque le traitement non pharmacologique n'est pas suffisant. »

TIAPRIDAL 5 mg, solution buvable en gouttes

« Chez l'adulte :

- Traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés.
- Chorée sévère dans la maladie de Huntington

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans :

Forme sévère de la maladie des tics de Gilles de la Tourette lorsque le traitement non pharmacologique n'est pas suffisant. »

TIAPRIDAL 100 mg/2 ml, solution injectable en ampoule

« Traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 28 juillet 2009 au 27 juillet 2012).

² Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Lettre aux Professionnels de Santé. Juin 2016. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Tiapride-Tiapridal-R-et-ses-generiques-Modification-des-indications-et-pour-la-forme-injectable-de-la-dose-maximale-journaliere-recommandee-Lettre-aux-professionnels-de-sante>. [accédé le 06/07/2017].

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées en date du 26/10/2011 et du 26/06/2013, notamment concernant les rubriques suivantes :

- « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout d'une précaution d'emploi chez les patients ayant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et d'une mise en garde spéciale concernant l'utilisation en association avec les neuroleptiques susceptibles et les autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe ; ajout d'une mise en garde spéciale en cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein, du fait de l'augmentation potentielle du taux de prolactine.

- « 4.6 Grossesse et allaitement » : ajout d'une mise en garde sur le risque de survenue d'événements indésirables de type symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage chez le nouveau-né en cas d'exposition au tiapride au cours du troisième trimestre de grossesse

- « 4.8 Effets indésirables » : ajout en particulier des troubles associés à l'hyperprolactinémie et des effets indésirables hématologiques.

L'ensemble des modifications du RCP sont présentées en annexe.

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2016), TIAPRIDAL a fait l'objet de 189 687 prescriptions, dont 108 907 pour la forme comprimés et 41 167 pour la forme en solution buvable.

Pour les formes comprimés et solution buvable, la prescription est assortie des diagnostics « maladie d'Alzheimer » et « démence, sans précision » dans environ un tiers des cas, de diagnostics CIM-10 liés à un état dépressif dans moins de 20 % des cas et de diagnostics impliquant des troubles du comportement liés à l'usage d'alcool dans près de 10 % des cas.

Les données IMS- EPPM estiment que dans 63 % des cas la prescription se fait chez les patients âgés de 75 ans et plus.

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 Traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés, chez l'adulte

La prise en charge médicamenteuse des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques repose sur les antipsychotiques par voie orale ou intramusculaire, seuls ou en association à une benzodiazépine d'action rapide. Le recours à un traitement médicamenteux ne doit intervenir qu'en cas d'échec de la prise en charge relationnelle. Le tiapride reste une option thérapeutique dans cette indication.

4.4.2 Chorée sévère dans la maladie de Huntington

La prise en charge des patients repose sur des traitements pharmacologiques symptomatiques, rééducatifs et sur la mise en place d'un cadre médicosocial approprié.

Le tiapride reste une option thérapeutique dans la prise en charge symptomatique des formes sévères du syndrome choréique de la maladie de Huntington³⁴.

³ Centre de Référence National sur la maladie de Huntington. Protocole National de Diagnostics et de Soins. 2015. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-08/pnds_-_maladie_de_huntington.pdf [Accédé le 06/07/2017]

⁴ Roessner V et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. Eur Child Adolesc Psychiatry 2011. 20:173–196.

4.4.3 Forme sévère de la maladie des tics de Gilles de la Tourette (adulte et enfant)

La décision de recourir à un traitement dans le syndrome Gilles de la Tourette dépend de la sévérité des tics et de leur retentissement fonctionnel, social ou de la présence de comorbidités notamment psychiatriques. La prise en charge des patients comprend des mesures psychoéducatives en premier lieu qui, s'ils s'avèrent insuffisants, peuvent être complétés d'approches psychothérapeutiques, associés ou non à des traitements pharmacologiques des tics et des comorbidités. Les approches psychothérapeutiques sont proposées en cas de tics légers à modérés pour les patients ne souhaitant pas, ou ne supportant pas, les traitements pharmacologiques classiques.

Lorsque le traitement non pharmacologique est considéré comme insuffisant, le tiapride reste une option thérapeutique dans la prise en charge symptomatique des formes sévères de la maladie des tics de Gilles de la Tourette⁵⁶.

- ▶ Depuis la dernière évaluation par la Commission du 1^{er} avril 2015, la place de TIAPRIDAL dans la stratégie thérapeutique des indications susmentionnées n'a pas été modifiée.
- ▶ Pour rappel, les spécialités TIAPRIDAL n'ont plus l'AMM dans les indications suivantes et ne peuvent être prescrites :
 - « algies intenses et rebelles » pour les formes comprimés et injectable chez l'adulte,
 - « troubles graves du comportement avec agitation et agressivité » pour les formes comprimés et solution buvable chez l'enfant.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 1^{er} avril 2015 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés, chez l'adulte

- ▶ Les états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés représentent un danger pour le patient lui-même et son environnement.
- ▶ Les spécialités à base de tiapride entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est modéré, compte tenu du caractère très limité des données cliniques disponibles.
- ▶ Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.
- ▶ Les spécialités à base de tiapride restent une option thérapeutique en cas d'échec de la prise en charge relationnelle.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TIAPRIDAL reste modéré dans cette indication.

⁵ Centre de Référence National sur le syndrome Gilles de la Tourette. Protocole National de Diagnostics et de Soins. 2016. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/pnds_-_syndrome_gilles_de_la_tourette.pdf. [Accédé le 06/07/2017]

⁶ Burgunder J-M et al. An International Survey-based Algorithm for the Pharmacologic Treatment of Chorea in Huntington's Disease. PLoS Curr. 2011 September 2.

5.1.2 Chorée sévère dans la maladie de Huntington

- ▮ La maladie de Huntington est une affection neurodégénérative du système nerveux central, rare qui se manifeste par des troubles moteurs, cognitifs et psychiatriques d'aggravation progressive. Les répercussions sociales et familiales sont importantes.
- ▮ Les spécialités à base de tiapride entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est modéré, compte tenu du caractère très limité des données cliniques disponibles.
- ▮ Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués le traitement des syndromes choréiques.
- ▮ Les spécialités à base de tiapride restent une option thérapeutique dans la prise en charge symptomatique des formes sévères du syndrome choréique de la maladie de Huntington.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TIAPRIDAL reste modéré dans cette indication.

5.1.3 Forme sévère de la maladie des tics de Gilles de la Tourette (adulte et enfant)

- ▮ Le syndrome Gilles de la Tourette est une maladie caractérisée par des tics involontaires, soudains, brefs et intermittents, se traduisant par des mouvements (tics moteurs) ou des vocalisations (tics sonores), et fréquemment associée à des troubles du comportement. Le degré de sévérité des tics est variable et les répercussions sociales et fonctionnelles peuvent être importantes.
- ▮ Les spécialités à base de tiapride entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est modéré, compte tenu du caractère très limité des données cliniques disponibles.
- ▮ Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués le traitement du syndrome de Gilles de la Tourette
- ▮ Les spécialités à base de tiapride restent une option thérapeutique dans la prise en charge des formes sévères de la maladie des tics de Gilles de la Tourette, lorsque le traitement non pharmacologique est considéré comme insuffisant.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TIAPRIDAL reste modéré dans cette indication.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications maintenues de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 30 %

▮ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP DES SPECIALITES TIAPRIDAL

RCP précédent daté du 0511/2009	Modifications du RCP datant du 26/10/2011 et du 26/06/2013	RCP actuel (modifications du 09/06/2016)
<p>4. DONNÉES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>Solution injectable - Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment au cours de l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgé, - Algies intenses et rebelles</p> <p>Comprimé sécable <u>Chez l'adulte :</u> - Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment au cours de l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgé, - Algies intenses et rebelles</p> <p><u>Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans :</u> - Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette</p> <p><u>Chez l'enfant de plus de 6 ans :</u> - Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité.</p> <p>Solution buvable en gouttes <u>Chez l'adulte :</u> - Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment au cours de l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgé,</p> <p>Chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans : - Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette.</p>	<p>4. DONNÉES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>Solution injectable - Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment au cours de l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgé, - Algies intenses et rebelles</p> <p>Comprimé sécable <u>Chez l'adulte :</u> - Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment au cours de l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgé, - Algies intenses et rebelles</p> <p><u>Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans :</u> - Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette</p> <p><u>Chez l'enfant de plus de 6 ans :</u> - Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité.</p> <p>Solution buvable en gouttes <u>Chez l'adulte :</u> - Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment au cours de l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgé,</p> <p>Chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans : - Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette.</p>	<p>4. DONNÉES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>Solution injectable - Traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés au cours de l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgé,</p> <p>Comprimé sécable <u>Chez l'adulte :</u> - Traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés, au cours de l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgé, - Chorée sévère dans la maladie de Huntington.</p> <p><u>Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans :</u> - Chorées, Forme sévère de la maladie des tics de Gilles de la Tourette lorsque le traitement non pharmacologique n'est pas suffisant.</p> <p><u>Chez l'enfant de plus de 6 ans :</u> - Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité.</p> <p>Solution buvable en gouttes <u>Chez l'adulte :</u> - Traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés au cours de l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgé, - Chorée sévère dans la maladie de Huntington.</p> <p>Chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans : - Chorées, Forme sévère de la maladie des tics de</p>

Chez l'enfant de plus de 3 ans :

– Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité.

4.2 Posologie

Comprimé sécable

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

La posologie minimale efficace sera toujours recherchée. Si l'état clinique du patient le permet, le traitement sera instauré à dose faible, puis augmenté progressivement par paliers.

- Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment au cours de l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgé :
 - Réserve à l'adulte : 200 à 300 mg maximum par jour, pendant un à deux mois.
 - Chez le sujet âgé, la posologie de 200 à 300 mg/jour sera atteinte progressivement. Le traitement sera instauré à dose faible, 50 mg deux fois par jour. La posologie sera augmentée progressivement par paliers de 50 à 100 mg tous les deux à trois jours. La dose moyenne utilisée chez le sujet âgé est de 200 mg par jour. La dose maximale recommandée est de 300 mg.
- Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette :
 - Chez l'adulte : 300 à 800 mg/jour. Le traitement sera commencé à dose très faible, 25 mg/jour, puis augmenté par palier, très progressivement, jusqu'à obtenir la dose minimale efficace.
 - Chez l'enfant de plus de 6 ans : 3 à 6 mg/kg/jour. La dose maximale est de 300 mg/jour.

Chez l'enfant de plus de 3 ans :

– Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité.

4.2 Posologie

Comprimé sécable

Réserve à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

La posologie minimale efficace sera toujours recherchée. Si l'état clinique du patient le permet, le traitement sera instauré à dose faible, puis augmenté progressivement par paliers.

- Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment au cours de l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgé :
 - Réserve à l'adulte : 200 à 300 mg maximum par jour, pendant un à deux mois.
 - Chez le sujet âgé, la posologie de 200 à 300 mg/jour sera atteinte progressivement. Le traitement sera instauré à dose faible, 50 mg deux fois par jour. La posologie sera augmentée progressivement par paliers de 50 à 100 mg tous les deux à trois jours. La dose moyenne utilisée chez le sujet âgé est de 200 mg par jour. La dose maximale recommandée est de 300 mg.
- Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette :
 - Chez l'adulte : 300 à 800 mg/jour. Le traitement sera commencé à dose très faible, 25 mg/jour, puis augmenté par palier, très progressivement, jusqu'à obtenir la dose minimale efficace.
 - Chez l'enfant de plus de 6 ans : 3 à 6 mg/kg/jour. La dose maximale est de 300 mg/jour.

Gilles de la Tourette lorsque le traitement non pharmacologique n'est pas suffisant.

Chez l'enfant de plus de 3 ans :

– Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité.

4.2 Posologie

Comprimé sécable

Réserve à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

Posologie

La posologie minimale efficace sera toujours recherchée. Si l'état clinique du patient le permet, le traitement sera instauré à dose faible, puis augmenté progressivement par paliers. Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés au cours de l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgé :

- Réserve à l'adulte : 200 à 300 mg maximum par jour, pendant maximum 4 semaines un à deux mois.
- Chez le sujet âgé, la posologie de 200 à 300 mg/jour sera atteinte progressivement. Le traitement sera instauré à dose faible, 50 mg deux fois par jour. La posologie sera augmentée progressivement par paliers de 50 à 100 mg tous les deux à trois jours. La dose moyenne utilisée chez le sujet âgé est de 200 mg par jour. La dose maximale recommandée est de 300 mg.

Chorée sévères :

- Chez l'adulte : 300 à 800 mg/jour. Le traitement sera commencé à dose très faibles, 25mg/jour, puis augmenté par palier, très progressivement, jusqu'à obtenir la dose minimale efficace.

Formes sévère de la maladie des tics de Gilles de Tourette :

- Chez l'adulte : 300 à 800 mg/jour. Le traitement sera commencé à dose très faibles, 25mg/jour, puis augmenté par palier, très

<p>Algies intenses et rebelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Réservé à l'adulte : 200 à 400 mg/jour. · Troubles graves du comportement de l'enfant de plus de 6 ans avec agitation et agressivité : <ul style="list-style-type: none"> ○ La posologie est de 100 à 150 mg/jour <p>Chez l'enfant, la forme solution buvable est mieux adaptée.</p> <p>[...]</p> <p>Solution injectable Voie injectable, IM ou IV. Réservé à l'adulte.</p> <p>La posologie minimale efficace sera toujours recherchée. Si l'état clinique du patient le permet, le traitement sera instauré à dose faible, puis augmenté progressivement par paliers.</p> <p>Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment au cours de l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgé :</p> <p><u>Chez l'adulte</u> En général 200 à 300 mg/j. Dans le cas particulier du délirium et du pré-délirium:</p>	<p>Algies intenses et rebelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Réservé à l'adulte : 200 à 400 mg/jour. · Troubles graves du comportement de l'enfant de plus de 6 ans avec agitation et agressivité : <ul style="list-style-type: none"> ○ La posologie est de 100 à 150 mg/jour <p>Chez l'enfant, la forme solution buvable est mieux adaptée.</p> <p>[...]</p> <p>Solution injectable Voie injectable, IM ou IV. Réservé à l'adulte.</p> <p>La posologie minimale efficace sera toujours recherchée. Si l'état clinique du patient le permet, le traitement sera instauré à dose faible, puis augmenté progressivement par paliers.</p> <p>Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment au cours de l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgé :</p> <p><u>Chez l'adulte</u> En général 200 à 300 mg/j. Dans le cas particulier du délirium et du pré-délirium:</p>	<p>progressivement, jusqu'à obtenir la dose minimal efficace. Chez l'enfant de plus de 6 ans : 3 à 6 mg/kg/jour. La dose maximale est de 300 mg/jour</p> <p>· Troubles graves du comportement de l'enfant de plus de 6 ans avec agitation et agressivité : ○ La posologie est de 100 à 150 mg/jour</p> <p>Chez l'enfant, la forme solution buvable est mieux adaptée. Chez le sujet âgé, la posologie de 200 à 300 mg/jour sera atteinte progressivement. Le traitement sera instauré à dose faible, 50 mg deux fois par jour. La posologie sera augmentée progressivement par paliers de 50 à 100 mg tous les deux à trois jours. La dose moyenne utilisée chez le sujet âgé est de 200 mg par jour. La dose maximale recommandée est de 300 mg.</p> <p>[...]</p> <p>Solution injectable Voie injectable, IM ou IV. Réservé à l'adulte. La voie injectable devrait être utilisée seulement si les formes orales ne sont pas possibles. La voie injectable intramusculaire est préférable à la voie intraveineuse en raison d'un risque plus faible d'effets secondaires</p> <p>Posologie La posologie minimale efficace sera toujours recherchée. Si l'état clinique du patient le permet, le traitement sera instauré à dose faible, puis augmenté progressivement par paliers. Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment au cours de l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgé : <u>Chez l'adulte</u> En général 200 à 300 mg/j. Dans le cas particulier du délirium et du pré-délirium:</p>
---	--	---

<p>400 à 1200 mg/jour. Les injections seront faites toutes les 4 à 6 heures. Cette posologie peut être augmentée jusqu'à 1 800 mg/jour <u>maximum</u>.</p> <p><u>Chez le sujet âgé</u> 200 à 300 mg/jour en 2 ou 3 injections espacées de 6 heures. Ne pas dépasser 100 mg par injection. Algies intenses et rebelles : En général 200 à 400 mg/jour, soit 2 à 4 ampoules par jour. [...] [...]</p> <p>Solution buvable en gouttes 1 goutte = 5 mg de tiapride. Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 3 ans. <i>L'utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans sera réservée à des situations exceptionnelles, en milieu spécialisé.</i> La posologie minimale efficace sera toujours recherchée. Si l'état clinique du patient le permet, le traitement sera instauré à dose faible, puis augmenté progressivement par paliers.</p> <p>· Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment au cours de l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgé :</p> <p>Réservé à l'adulte: 200 à 300 mg maximum par jour, pendant un à deux mois. · Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette : Chez l'adulte : 300 à 800 mg/jour. Le traitement sera commencé à dose très faible, 25 mg/jour, puis augmenté par palier, très progressivement, jusqu'à obtenir la dose minimale efficace. Chez l'enfant de plus de 3 ans : 3 à 6 mg/kg/jour. La</p>	<p>400 à 1200 mg/jour. Les injections seront faites toutes les 4 à 6 heures. Cette posologie peut être augmentée jusqu'à 1 800 mg/jour <u>maximum</u>.</p> <p><u>Chez le sujet âgé</u> 200 à 300 mg/jour en 2 ou 3 injections espacées de 6 heures. Ne pas dépasser 100 mg par injection. <u>Algies intenses et rebelles :</u> <u>En général 200 à 400 mg/jour, soit 2 à 4 ampoules par jour.</u> [...] [...]</p> <p>Solution buvable en gouttes 1 goutte = 5 mg de tiapride. Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 3 ans. <i>L'utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans sera réservée à des situations exceptionnelles, en milieu spécialisé.</i> La posologie minimale efficace sera toujours recherchée. Si l'état clinique du patient le permet, le traitement sera instauré à dose faible, puis augmenté progressivement par paliers.</p> <p>Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment au cours de l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgé :</p> <p>Réservé à l'adulte: 200 à 300 mg maximum par jour, pendant un à deux mois. · Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette : Chez l'adulte : 300 à 800 mg/jour. Le traitement sera commencé à dose très faible, 25 mg/jour, puis augmenté par palier, très progressivement, jusqu'à obtenir la dose minimale efficace. Chez l'enfant de plus de 3 ans : 3 à 6 mg/kg/jour. La</p>	<p><u>400 à 1200 mg/jour.</u> Les injections seront faites toutes les 4 à 6 heures. Cette posologie peut être augmentée jusqu'à <u>1200 à 800 mg/jour maximum.</u></p> <p><u>Chez le sujet âgé</u> 200 à 300 mg/jour en 2 ou 3 injections espacées de 6 heures. Ne pas dépasser 100 mg par injection.</p> <p>[...] Mode d'administration Voie injectable, IM ou IV</p> <p>Solution buvable en gouttes 1 goutte = 5 mg de tiapride. Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 3 ans. <i>L'utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans sera réservée à des situations exceptionnelles, en milieu spécialisé.</i> Posologie La posologie minimale efficace sera toujours recherchée. Si l'état clinique du patient le permet, le traitement sera instauré à dose faible, puis augmenté progressivement par paliers. Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment <u>en cas de symptôme psychotiques associés au cours de l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgé :</u></p> <p>Réservé à l'adulte: 200 à 300 mg maximum par jour, pendant <u>4 semaines maximum un à deux mois.</u> Chorées <u>sévères, maladie des tics de Gilles de la Tourette :</u> Chez l'adulte : 300 à 800 mg/jour. Le traitement sera commencé à dose très faible, 25 mg/jour, puis augmenté par palier, très progressivement, jusqu'à obtenir la dose minimale efficace. <u>Chez l'enfant de plus de 3 ans : 3 à 6 mg/kg/jour. La</u></p>
--	--	--

<p>dose maximale est de 300 mg/jour.</p> <p>· Troubles graves du comportement de l'enfant de plus de 3 ans avec agitation et agressivité : La posologie est de 100 à 150 mg/jour.</p> <p>[...]</p> <p>4.3 Contre-indications</p> <p>Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hypersensibilité au tiapride ou à l'un des autres constituants du produit, - tumeur prolactino-dépendante connue ou suspectée, par exemple adénome hypophysaire à prolactine et cancer du sein prolactino-dépendant, - phéochromocytome, connu ou suspecté, - en association avec les dopaminergiques non antiparkinsoniens (cabergoline, quinagolide) (voir rubrique 4.5) 	<p>dose maximale est de 300 mg/jour.</p> <p>· Troubles graves du comportement de l'enfant de plus de 3 ans avec agitation et agressivité : La posologie est de 100 à 150 mg/jour.</p> <p>[...]</p> <p>4.3 Contre-indications</p> <p>Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hypersensibilité au tiapride ou à l'un des autres constituants du produit, - tumeur prolactino-dépendante connue ou suspectée, par exemple adénome hypophysaire à prolactine et cancer du sein prolactino-dépendant, - phéochromocytome, connu ou suspecté, - en association avec la méquitazine, le citalopram, l'escitalopram, les dopaminergiques non antiparkinsoniens hors parkinson (cabergoline, quinagolide, rotigotine) (voir rubrique 4.5). 	<p>dose maximale est de 300 mg/jour.</p> <p>Formes sévères de la maladie des tics de Gilles de Tourette :</p> <p>Chez l'adulte : 300 à 800 mg/jour. Le traitement sera commencé à dose très faible, 25 mg/jour, puis augmenté par palier, très progressivement, jusqu'à obtenir la dose minimale efficace.</p> <p>Chez l'enfant de plus de 3 6 ans : 3 à 6 mg/kg/jour. La dose maximale est de 300 mg/jour.</p> <p>Troubles graves du comportement de l'enfant de plus de 3 ans avec agitation et agressivité : La posologie est de 100 à 150 mg/jour.</p> <p>Chez le sujet âgé, la posologie de 200 à 300 mg/jour sera atteinte progressivement.</p> <p>Le traitement sera instauré à dose faible, 50 mg soit 10 gouttes, 2 fois par jour. La posologie sera augmentée progressivement par paliers de 50 à 100 mg soit 10 à 20 gouttes tous les deux à trois jours. La dose moyenne utilisée chez le sujet âgé est de 200 mg par jour. La dose maximale recommandée est de 300 mg soit 60 gouttes par jour.</p> <p>[...]</p> <p>4.3 Contre-indications</p> <p>Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubriques 6.1, - tumeur prolactino-dépendante connue ou suspectée, par exemple adénome hypophysaire à prolactine et cancer du sein prolactino-dépendant, - phéochromocytome, connu ou suspecté, - en association avec la méquitazine, le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, hydroxyzine, pipéraquline, les dopaminergiques hors parkinson (cabergoline, quinagolide, rotigotine) (voir rubrique
---	--	--

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

Syndrome malin des neuroleptiques potentiellement fatal :

En cas d'hyperthermie inexplicée, 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 :

Le tiapride prolonge de façon dose-dépendante l'intervalle QT. Cet effet, connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire grave, 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,

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Mises en garde spéciales

Syndrome malin des neuroleptiques potentiellement fatal :

En cas d'hyperthermie inexplicée, 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 :

Le tiapride prolonge de façon dose-dépendante l'intervalle QT. Cet effet, connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire grave, 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,

4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Syndrome Malin des Neuroleptiques potentiellement fatal :

En cas d'hyperthermie inexplicée, 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) (voir rubrique 4.8). Des cas présentant des signes atypiques tels qu'une absence de rigidité musculaire ou hypertonie et une fièvre peu élevée ont été observés.

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 :

Le tiapride prolonge de façon dose-dépendante l'intervalle QT. Cet effet, connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire grave, 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,

<p>- 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).</p> <p>Hormis les situations d'urgence, il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial des patients devant être traités au long cours par un neuroleptique.</p> <p><u>Accident vasculaire cérébral :</u> 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. [...]</p> <p>Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'éthylisme aigu.</p>	<p>- déséquilibre électrolytique en particulier 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).</p> <p>TIAPRIDAL doit être prescrit avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT.</p> <p>Hormis les situations d'urgence, il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial des patients devant être traités au long cours par un neuroleptique.</p> <p><u>Accident vasculaire cérébral :</u> 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 3 fois 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. [...]</p> <p>Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'éthylisme aigu.</p>	<p>- déséquilibre électrolytique en particulier 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).</p> <p>TIAPRIDAL doit être prescrit avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT.</p> <p>Hormis les situations d'urgence, il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial des patients devant être traités au long cours par un neuroleptique.</p> <p><u>Accident vasculaire cérébral :</u> 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 3 fois 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. [...]</p> <p><u>Cancer du sein :</u> Le tiapride peut augmenter les taux de prolactine. Il doit donc être utilisé avec précaution. Quel que soit leur sexe, les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par tiapride.</p> <p>Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'éthylisme aigu.</p>
--	--	---

En dehors de situations exceptionnelles, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de maladie de Parkinson.
La prise de ce médicament est déconseillée en association avec l'alcool, la lévodopa, les antiparkinsoniens dopaminergiques, les antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes, la méthadone, d'autres neuroleptiques et médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (voir rubrique 4.5).

[...]

Précautions particulières d'emploi

- En cas d'insuffisance rénale, réduire la posologie et renforcer la surveillance (voir rubrique 4.2).
- La surveillance du traitement par tiapride doit être renforcée :
 - o chez les sujets épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène,
 - o chez le sujet âgé présentant une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, à la sédation,
 - o en cas d'affections cardiovasculaires graves, en raison des modifications hémodynamiques, en particulier l'hypotension.

Tiapridal comprimé sécable et solution buvable en gouttes

- Particulièrement chez les enfants proches de la puberté, une évaluation régulière des effets indésirables endocriniens doit être réalisée.

En dehors de situations exceptionnelles, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de maladie de Parkinson.
La prise de ce médicament est déconseillée en association avec l'alcool, la lévodopa, les antiparkinsoniens dopaminergiques, les antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes, les neuroleptiques susceptibles et les autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes, la méthadone, (voir rubrique 4.5).

[...]

Précautions particulières d'emploi

- En cas d'insuffisance rénale, réduire la posologie et renforcer la surveillance (voir rubrique 4.2).
- La surveillance du traitement par tiapride doit être renforcée :
 - o chez les sujets épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène,
 - o chez le sujet âgé présentant une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, à la sédation,
 - o en cas d'affections cardiovasculaires graves, en raison des modifications hémodynamiques, en particulier l'hypotension.

Tiapridal comprimé sécable et solution buvable en gouttes

- Particulièrement chez les enfants proches de la puberté, une évaluation régulière des effets indésirables endocriniens doit être réalisée.

En dehors de situations exceptionnelles, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de maladie de Parkinson.
La prise de ce médicament est déconseillée en association avec l'alcool, la lévodopa, les antiparkinsoniens dopaminergiques, les antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes, les neuroleptiques susceptibles et les autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes, la méthadone, (voir rubrique 4.5).

[...]

Précautions d'emploi

- En cas d'insuffisance rénale, réduire la posologie à cause du risque potentiel de coma dû à un surdosage et renforcer la surveillance (voir rubrique 4.2 et 4.8).
- La surveillance du traitement par tiapride doit être renforcée :
 - o chez les sujets épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène,
 - o chez le sujet âgé présentant une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, à la sédation, à une diminution de l'état de conscience et au coma ;
- en cas d'affections cardiovasculaires graves, en raison des modifications hémodynamiques, en particulier l'hypotension.

Tiapridal comprimé sécable et solution buvable en gouttes

- Particulièrement chez les enfants proches de la puberté, une évaluation régulière des effets indésirables endocriniens doit être réalisée.

[...]

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

[...]

+ Médicament susceptibles de donner des torsades de pointes

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (voir médicaments hypokaliémisants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis. Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques.

Pour l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuses sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois, la méthadone, ainsi que certaines sous-classes, font exception à cette règle :

- des antiparasitaires (halofantrine, luméfántrine, pentamidine) sont seulement déconseillés avec les autres torsadogènes ;
- les neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes sont également déconseillés, et non contre-indiqués, avec les autres torsadogènes.

Toutes formes

Des cas de leucopénie, neutropénie et agranulocytose ont été rapportés avec les antipsychotiques dont TIAPRIDAL. Des infections inexplicables ou de la fièvre peuvent être révélateurs d'une leucopénie (voir rubrique 4.8) et nécessiter la réalisation de bilans sanguins immédiats.

[...]

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

[...]

+ Médicament susceptibles de donner des torsades de pointes

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (voir médicaments hypokaliémisants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis. Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques.

Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuses sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois, la méthadone, ainsi que certaines sous-classes, font exception à cette règle :

- des antiparasitaires (halofantrine, luméfántrine, pentamidine) sont seulement déconseillés avec les autres torsadogènes ;
- les neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes sont également déconseillés, et non contre-indiqués, avec les autres torsadogènes.

Toutes formes

Des cas de leucopénie, neutropénie et agranulocytose ont été rapportés avec les antipsychotiques dont TIAPRIDAL. Des infections inexplicables ou de la fièvre peuvent être révélateurs d'une leucopénie (voir rubrique 4.8) et nécessiter la réalisation de bilans sanguins immédiats.

[...]

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

[...]

+ Médicament susceptibles de donner des torsades de pointes

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (voir médicaments hypokaliémisants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis. Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable concernés sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.

Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuses sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois, la méthadone, ainsi que certaines sous-classes, font exception à cette règle :

- des antiparasitaires (halofantrine, luméfántrine, pentamidine) sont seulement déconseillés avec les autres torsadogènes ;
- les neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes sont également

déconseillés, et non contre-indiqués, avec les autres torsadogènes.

Toutefois certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques. Cependant, la dompéridone, le citalopram, l'escitalopram, l'hydroxyzine et la pipéraqine ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

- **+ Dopaminergiques non antiparkinsoniens (cabergoline, quinagolide)**
Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

- **+ Dopaminergiques non antiparkinsoniens hors parkinson (cabergoline, quinagolide, rotigotine)**
Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

- **+ Citalopram**
- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- **+ Escitalopram**
- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- **+ Dronadérone, méquitazine**
- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

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

- **+ Citalopram**
- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- **+ Escitalopram**
- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- **+ Dronadérone, méquitazine**
- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- **+ Dompéridone**
- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- **+ Hydroxyzine**
- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- **+ Pipéraqine**
- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

- **+ Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (halofantrine, luméfántrine, pentamidine)**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

- Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG.

- **+Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramiprexole, ropinirole, selegiline)**

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").

- **Autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), et autres médicaments tels que bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine, vincamine IV, moxifloxacine, spiramycine IV.**

- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

- **+ Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (halofantrine, luméfántrine, pentamidine)**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

- Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

- **+Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramiprexole, rasagiline, ropinirole, selegiline)**

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").

- **Autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), et autres médicaments tels que bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine, vincamine IV, moxifloxacine, spiramycine IV.**

- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

- **Autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dronédarone sotalol, dofétilide, ibutilide), et autres médicaments tels que arsénieux, bépridil, cisapride, diphémanil, dolasétron IV,**

- **+ Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (chloroquine, halofantrine, luméfántrine, pentamidine)**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

- Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

- **+Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramiprexole, rasagiline, ropinirole, rotigotine, sélégiline, tolcapone)**

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").

- **Autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dronédarone sotalol, dofétilide, ibutilide), et autres médicaments tels que arsénieux, bépridil, cisapride, diphémanil, dolasétron IV,**

- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

- + Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, véralipride)
- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

- + Consommation d'alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des neuroleptiques.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

[...]

- Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- + Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol,

érythromycine IV, mizolastine, vincamine IV, moxifloxacine, spiramycine IV, torémifène.

- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

~~• + Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointe (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, véralipride)~~

- ~~Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.~~

• + Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupenthixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, zuclophenthixol)

- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

- + Consommation d'alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des neuroleptiques de ces substances.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

[...]

- Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Azithromycine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

- + Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol,

érythromycine IV, lévofloxacine, méquitazine, mizolastine, prucalopride, vincamine IV, moxifloxacine, spiramycine IV, torémifène, vandétanib.

- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

• + Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupenthixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, zuclophenthixol)

- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

- + Consommation d'alcool Alcool (boisson ou excipient)

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.

- Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

[...]

- Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Azithromycine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

- Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol)

nébivolol)

- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et ECG.
- **+ Bradycardisants (notamment antiarythmiques de classe Ia, bêta-bloquants, certains antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, digitaliques, pilocarpine, anticholinestérasiques) :** Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Surveillance clinique et ECG.

- **+ Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide et amphotéricine B par voie IV)** Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et ECG.

nébivolol)

- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et ECG électrocardiographique.
- **+ Bradycardisants (notamment antiarythmiques de classe Ia, bêta-bloquants, certains antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, digitaliques, pilocarpine, anticholinestérasiques) :** Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Surveillance clinique et ECG électrocardiographique.

+ Clarithromycine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

- **+ Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide et amphotéricine B par voie IV)** Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et ECG électrocardiographique.

+ Lithium

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

+ Roxithromycine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

- Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.

- **+ Bradycardisants (notamment antiarythmiques de classe Ia, bêta-bloquants, certains antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, digitaliques, pilocarpine, anticholinestérasiques) :** Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Clarithromycine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

- **+ Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide et amphotéricine B par voie IV)** Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Lithium

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

+ Roxithromycine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

Associations à prendre en compte

- **+ Antihypertenseurs**

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

- **+ Bêta-bloquants (sauf esmolol, sotalol et 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

Associations à prendre en compte

- **+ 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.

- **+ Antihypertenseurs**

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

- **+ Bêta-bloquants (sauf esmolol, sotalol) (Pour les bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque, voir aussi Associations faisant l'objet de précautions d'emploi)**

- 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

- **+ Odansétron**

Avec l'odansétron administré par voie IV, risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

- **+ Antihypertenseurs**

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

- **+ Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol), (sauf esmolol, sotalol)** (Pour les bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque, voir aussi Associations faisant l'objet de précautions d'emploi)

Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).

- **+ Dérivés nitrés et apparentés :**

- Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

- **+ Dapoxétine**

Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.

- **+ Orlistat**

Risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat.

- **+ Médicaments abaissant la pression artérielle**

Risque de 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 du tiapride.

Bien qu'aucun cas n'ait été décrit chez le nouveau-né, le tiapride pourrait en théorie être responsable s'il est poursuivi en fin de grossesse, en particulier à fortes doses :

- de signes liés à ses propriétés atropiniques, qui sont majorés en cas d'association aux correcteurs antiparkinsoniens : tachycardie, hyperexcitabilité, distension abdominale, retard à l'émission du méconium,
- de signes extrapyramidaux: hypertonie, trémulations,
- de sédation.

En conséquence, l'utilisation du tiapride est envisageable quel que soit le terme de la grossesse. La surveillance du nouveau-né tiendra compte des effets mentionnés ci-dessus.

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.

Il existe des données limitées sur l'utilisation du tiapride chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets néfastes directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire et fœtal, l'accouchement et le développement postnatal.

L'analyse des grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif particulier du tiapride.

L'utilisation du tiapride est envisageable quel que soit le terme de la grossesse.

Bien qu'aucun cas n'ait été décrit chez le nouveau-né, le tiapride pourrait en théorie être responsable s'il est poursuivi en fin de grossesse, en particulier à fortes doses :

- de signes liés à ses propriétés atropiniques, qui sont majorés en cas d'association aux correcteurs antiparkinsoniens : tachycardie, hyperexcitabilité, distension abdominale, retard à l'émission du méconium,
- de signes extrapyramidaux: hypertonie, trémulations,
- de sédation.

En conséquence, l'utilisation du tiapride est envisageable quel que soit le terme de la grossesse.

La surveillance du nouveau-né tiendra compte des effets mentionnés ci-dessus.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont TIAPRIDAL) au cours du troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après la naissance. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire,

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.

Il existe des données limitées sur l'utilisation du tiapride chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets néfastes directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire et fœtal, l'accouchement et le développement postnatal.

L'analyse des grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif particulier du tiapride.

L'utilisation du tiapride est envisageable quel que soit le terme de la grossesse.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont TIAPRIDAL) au cours du troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après la naissance. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire,

Tiapridal solution injectable

Les neuroleptiques injectables utilisés dans des situations d'urgence peuvent provoquer une hypotension maternelle.

Allaitement

En l'absence de données sur le passage du tiapride dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent $\geq 1/10$; fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; très rare $< 1/10\ 000$, fréquence non connue (ne peut être estimée avec les données disponibles).

Affections endocriniennes

Peu fréquents :

troubles de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

Tiapridal solution injectable

Les neuroleptiques injectables utilisés dans des situations d'urgence peuvent provoquer une hypotension maternelle.

Allaitement

En l'absence de données sur le passage du tiapride dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé.

Fécondité

Une diminution de la fécondité a été observée chez les animaux traités par tiapride.

- Chez la femme, en raison de l'interaction avec les récepteurs de la dopamine, le tiapride pourrait entraîner une hyperprolactinémie pouvant être associée à une aménorrhée, une anovulation, et des problèmes de fécondité (voir rubrique 4.8 Affections endocriniennes).

4.8 Effets indésirables

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent $\geq 1/10$; fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; très rare $< 1/10\ 000$, fréquence non connue-indéterminée (ne peut être estimée avec les données disponibles).

Données des essais cliniques

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques contrôlés. A noter que dans certains cas il est difficile de différencier les effets indésirables des symptômes associés à la maladie sous-jacente.

Affections endocriniennes

Peu fréquents :

troubles de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés

Tiapridal solution injectable

Les neuroleptiques injectables utilisés dans des situations d'urgence peuvent provoquer une hypotension maternelle

Allaitement

En l'absence de données sur le passage du tiapride dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé.

Fécondité

Une diminution de la fécondité a été observée chez les animaux traités par tiapride.

- Chez la femme, en raison de l'interaction avec les récepteurs de la dopamine, le tiapride pourrait entraîner une hyperprolactinémie pouvant être associée à une aménorrhée, une anovulation, et des problèmes de fécondité (voir rubrique 4.8 Affections endocriniennes).

4.8 Effets indésirables

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent $\geq 1/10$; fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; très rare $< 1/10\ 000$, fréquence indéterminée (ne peut être estimée avec les données disponibles).

Données des essais cliniques

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques contrôlés. A noter que dans certains cas il est difficile de différencier les effets indésirables des symptômes associés à la maladie sous-jacente.

Affections endocriniennes

Peu fréquent :

- hyperprolactinémie réversible après l'arrêt du traitement avec un délai pouvant atteindre plusieurs semaines et troubles associés : aménorrhée, galactorrhée, hypertrophie mammaire, douleur mammaire, impuissance ou troubles de l'orgasme.

Troubles généraux

Fréquents :

- asthénie, fatigue.

Affections du système nerveux

Fréquents :

- des symptômes extrapyramidaux (tremblements, hypertonie, hypersalivation, hypokinésie, dyskinésies) peuvent apparaître. Ces symptômes sont généralement réversibles, après l'administration d'antiparkinsoniens anticholinergiques,
- somnolence, insomnie,
- céphalées,
- vertiges, sensation vertigineuse.

Peu fréquent :

- dyskinésies aiguës et dystonie (torticolis spasmodique, crises oculogyres, trismus), akathisie. Ces symptômes sont généralement réversibles après l'arrêt du traitement ou l'administration d'antiparkinsoniens anticholinergiques.

Fréquence non connue :

- des dyskinésies tardives caractérisées par des mouvements involontaires de la langue, du visage et des membres ont été rapportées, surtout après administration prolongée. Les antiparkinsoniens anticholinergiques sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation,
- syndrome malin des neuroleptiques potentiellement fatal (voir rubrique 4.4).

- hyperprolactinémie réversible après l'arrêt du traitement avec un délai pouvant atteindre plusieurs semaines et troubles associés : aménorrhée, galactorrhée, hypertrophie mammaire, douleur mammaire, impuissance ou troubles de l'orgasme.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents :

- asthénie, fatigue.

Peu fréquents

- prises de poids

Affections du système nerveux

Fréquents :

- des symptômes extrapyramidaux (tremblements, hypertonie, hypersalivation, hypokinésie, dyskinésies) peuvent apparaître. Ces symptômes sont généralement réversibles, après l'administration d'antiparkinsoniens anticholinergiques,
~~- somnolence, insomnie,~~
- céphalées,
- vertiges, sensation vertigineuse.

Peu fréquents :

~~- dyskinésies aiguës et~~ dystonie (torticolis spasmodique, crises oculogyres, trismus), akathisie. Ces symptômes sont généralement réversibles après l'arrêt du traitement ou l'administration d'antiparkinsoniens anticholinergiques.

Rares :

- dyskinésies aiguës. Ces symptômes sont généralement réversibles après l'administration d'antiparkinsoniens anticholinergiques.

~~*Fréquence non connue :*~~

~~- des dyskinésies tardives caractérisées par des mouvements involontaires de la langue, du visage et des membres ont été rapportées, surtout après administration prolongée. Les antiparkinsoniens anticholinergiques sont sans action ou peuvent~~

- augmentation du taux de prolactine plasmatique réversible après arrêt du médicament pouvant être la cause de : galactorrhée, aménorrhée, gynécomastie, hypertrophie mammaire, douleur mammaire, trouble de l'orgasme, impuissance.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents :

- asthénie, fatigue.

Peu fréquents

- prises de poids

Affections du système nerveux

Fréquents :

- des symptômes extrapyramidaux (tremblements, hypertonie, hypersalivation, hypokinésie, dyskinésies) peuvent apparaître. Ces symptômes sont généralement réversibles, après l'administration d'antiparkinsoniens anticholinergiques,
- céphalées,
- vertiges, sensation vertigineuse.

Peu fréquents :

- dystonie (torticolis spasmodique, crises oculogyres, trismus), akathisie. Ces symptômes sont généralement réversibles après l'arrêt du traitement ou l'administration d'antiparkinsoniens anticholinergiques.

Rares :

- dyskinésies aiguës. Ces symptômes sont généralement réversibles après l'administration d'antiparkinsoniens anticholinergiques.

Affections psychiatriques

Fréquents :

- agitation, indifférence

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- prise de poids.

Affections cardiaques

- allongement de l'intervalle QT,
- arythmies ventriculaires telles que torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, pouvant entraîner une fibrillation ventriculaire ou un arrêt cardiaque,
- mort subite (voir rubrique 4.4).

Affections vasculaires

- hypotension orthostatique,
- ☐ des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires, ainsi que

provoquer une aggravation,

- syndrome malin des neuroleptiques potentiellement fatal (voir rubrique 4.4).

Affections psychiatriques

Fréquents :

- somnolence/torpeur, insomnie, agitation, indifférence

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- prise de poids.

Données après commercialisation

Les effets indésirables supplémentaires rapportés après commercialisation sont également listés. Ces effets indésirables proviennent des déclarations spontanées.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence indéterminée

- Leucopénie, neutropénie et agranulocytose (voir rubrique 4.4)

Affections cardiaques

Fréquence indéterminée

- allongement de l'intervalle QT,
- arythmies ventriculaires telles que torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, pouvant entraîner une fibrillation ventriculaire ou un arrêt cardiaque,
- mort subite (voir rubrique 4.4).

Affections vasculaires

Fréquence indéterminée

- hypotension, généralement orthostatique,
- ☐ des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires, ainsi que

Affections psychiatriques

Fréquents :

- somnolence/torpeur, insomnie, agitation, indifférence

Données après commercialisation

Les effets indésirables supplémentaires rapportés après commercialisation sont également listés. Ces effets indésirables proviennent des déclarations spontanées.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence indéterminée

- Leucopénie, neutropénie et agranulocytose (voir rubrique 4.4)

Affections psychiatriques

Fréquence indéterminée

confusion, hallucination.

Affections cardiaques

Fréquence indéterminée

- allongement de l'intervalle QT,
- arythmies ventriculaires telles que torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, pouvant entraîner une fibrillation ventriculaire ou un arrêt cardiaque,
- mort subite (voir rubrique 4.4).

Affections hépatiques

Fréquence indéterminée

augmentation des enzymes hépatiques

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinale

Fréquence indéterminée

pneumonie par fausse route

Affections vasculaires

Fréquence indéterminée

- hypotension, généralement orthostatique,
- des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires, parfois fatales,

de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques - fréquence inconnue (voir rubrique 4.4).

de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques—fréquence inconnue—(voir rubrique 4.4).

ainsi que de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques-(voir rubrique 4.4).

Affections du système nerveux

Fréquence indéterminée

- des dyskinésies tardives caractérisées par des mouvements involontaires de la langue, du visage et des membres ont été rapportées, comme avec les autres neuroleptiques, surtout après administration prolongée de plus de trois mois. Les antiparkinsoniens anti-cholinergiques sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation,
- Comme avec les autres neuroleptiques, un syndrome malin des neuroleptiques potentiellement fatal (voir rubrique 4.4).

Affections du système nerveux

Fréquence indéterminée

- des dyskinésies tardives caractérisées par des mouvements involontaires de la langue, du visage et des membres ont été rapportées, comme avec les autres neuroleptiques, surtout après administration prolongée de plus de trois mois. Les antiparkinsoniens anti-cholinergiques sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation,
- Comme avec les autres neuroleptiques, un syndrome malin des neuroleptiques potentiellement fatal (voir rubrique 4.4).

- syncope/perde de connaissance, convulsion

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée

- rash, y compris éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse et urticaire.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence indéterminée

- rhabdomyolyse, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine.

Affections gastro-intestinales

Fréquence indéterminée

- hyponatrémie, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Fréquence indéterminée

- chutes

Affection gravidiques, puerpérales et périnatales

Fréquence indéterminée :

• syndrome de sevrage néonatal (voir rubrique 4.6).

Affection gravidiques, puerpérales et périnatales

Fréquence indéterminée :

• syndrome de sevrage néonatal (voir rubrique 4.6).

4.9 Surdosage

A ce jour, les données concernant le surdosage aigu avec Tiapridal sont limitées. Les signes et symptômes qui ont été rapportés résultaient généralement d'une augmentation des effets pharmacologiques du médicament, se traduisant au plan clinique par somnolence, sédation, coma, hypotension et symptômes extrapyramidaux

Le tiapride étant faiblement dialysable, l'hémodialyse n'est pas recommandée pour éliminer le produit.

Il n'existe pas d'antidote connu au tiapride.

En cas de surdosage aigu, l'association à d'autres médicaments doit être recherchée et des mesures appropriées doivent être mises en œuvre :

- surveillance étroite des fonctions vitales ;
- surveillance cardiaque sous monitoring (risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire) qui sera poursuivie jusqu'au rétablissement du patient ;
- en cas d'apparition de symptômes extrapyramidaux sévères, un traitement anticholinergique doit être administré.

4.9 Surdosage

A ce jour, les données concernant le surdosage aigu avec Tiapridal sont limitées. Les signes et symptômes qui ont été rapportés résultaient généralement d'une augmentation des effets pharmacologiques du médicament, se traduisant au plan clinique par somnolence, sédation, coma, hypotension et symptômes extrapyramidaux

Le tiapride étant faiblement dialysable, l'hémodialyse n'est pas recommandée pour éliminer le produit.

Il n'existe pas d'antidote connu au tiapride.

En cas de surdosage aigu, l'association à d'autres médicaments doit être recherchée et des mesures appropriées doivent être mises en œuvre :

- surveillance étroite des fonctions vitales ;
- surveillance cardiaque sous monitoring (risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire) qui sera poursuivie jusqu'au rétablissement du patient ;
- en cas d'apparition de symptômes extrapyramidaux sévères, un traitement anticholinergique doit être administré.

4.9 Surdosage

A ce jour, les données concernant le surdosage aigu avec Tiapridal sont limitées. Les signes et symptômes qui ont été rapportés résultaient généralement d'une augmentation des effets pharmacologiques du médicament, se traduisant au plan clinique par somnolence, sédation, coma, hypotension et symptômes extrapyramidaux

Des cas d'issue fatale ont été rapportés principalement en cas d'association avec d'autres substances psychotropes.

~~Le tiapride étant faiblement dialysable, l'hémodialyse n'est pas recommandée pour éliminer le produit.~~

Il n'existe pas d'antidote connu au tiapride.

En cas de surdosage aigu, l'association à d'autres médicaments doit être recherchée et des mesures appropriées doivent être mises en œuvre :

- surveillance étroite des fonctions vitales ;
- surveillance cardiaque sous monitoring (risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire) qui sera poursuivie jusqu'au rétablissement du patient ;
- en cas d'apparition de symptômes extrapyramidaux sévères, un traitement anticholinergique doit être administré.

Le tiapride étant faiblement dialysable, l'hémodialyse n'est pas recommandée pour éliminer le produit.