

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DIPIPERON 40 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dichlorhydrate de pipampérone..... 48,00
mg
Quantité correspondant à pipampérone base..... 40,00
mg

Pour un comprimé.

Excipients à effet notoire : lactose (90 mg/comprimé) et saccharose (12 mg/comprimé)
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Réservé à l'adulte.

La posologie quotidienne est :

Age	Posologie moyenne	Dose initiale	Progression journalière
Adulte	1 à 3 comprimés	1/2 comprimé	1/2 comprimé

Chez le sujet âgé :

La forme comprimé n'est pas adaptée au traitement des sujets âgés.

Chez les sujets âgés, la forme solution buvable en gouttes est la seule adaptée.

Mode d'administration

L'administration se fera de préférence en une ou deux prises vespérales, par exemple, au dîner et au coucher.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est CONTRE-INDIQUÉ dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- état comateux, dépression du système nerveux central,
- association avec les dopaminergiques hors Parkinson (cabergoline, quinagolide) (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Syndrome malin des neuroleptiques

Comme pour d'autres antipsychotiques, DIPIPERON a été associé à la survenue de syndrome malin des neuroleptiques, réponse idiosyncrasique caractérisée par une hyperthermie, une rigidité musculaire généralisée, une instabilité végétative, une altération de la conscience. L'hyperthermie est souvent un signe précoce de ce syndrome. Le traitement antipsychotique doit être immédiatement arrêté et un traitement symptomatique approprié et une surveillance régulière doivent être mis en place.

Effets cardiovasculaires

De très rares cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés avec le pipampérone. Cet effet, connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire grave, notamment à type de torsade de pointes est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QT) (voir rubrique 4.8).

Il convient donc lorsque la situation clinique le permet, de s'assurer avant toute administration de l'absence de facteurs pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme:

- bradycardie inférieure à 55 battements par minute
- hypokaliémie
- allongement congénital de l'intervalle QT
- traitement en cours par un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée (< 55 battements par minute), une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).

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

Accident vasculaire cérébral

Dans des études cliniques randomisées versus placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, il a été observé un risque environ 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. DIPIPERON doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

Maladie de Parkinson

En dehors de situations exceptionnelles, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de maladie de Parkinson.

Dyskinésie tardive

Comme avec tous les antipsychotiques, une dyskinésie tardive peut survenir chez certains patients au cours de traitements à long terme ou après arrêt du traitement.

Ce syndrome est principalement caractérisé par des mouvements rythmiques involontaires de la langue, du visage, de la bouche ou de la mâchoire. Ces manifestations peuvent être permanentes chez certains patients. Le syndrome peut être masqué lorsque le traitement est réintroduit, lorsque le dosage est augmenté ou lors du passage à un autre antipsychotique. Le traitement doit être arrêté dès que possible.

Symptômes extrapyramidaux

Comme avec tous les antipsychotiques, des symptômes extrapyramidaux peuvent survenir, par exemple tremblements, rigidité, hypersialorrhée, bradykinésie, akathisie, dystonie aiguë. La survenue d'effets extrapyramidaux est dose-dépendante, mais varie fortement d'un patient à l'autre. Les patients âgés y sont particulièrement sensibles. Une réduction de la dose, si possible, ou l'utilisation d'anticholinergiques aide à contrôler les symptômes.

Augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de démence

Les résultats de deux études observationnelles menées chez un grand nombre de patients ont montré que les patients âgés atteints de démence et traités par antipsychotiques présentent une faible augmentation du risque de mortalité comparés à ceux qui ne sont pas traités.

Les données disponibles sont insuffisantes pour établir une estimation précise de ce risque et la cause de cette augmentation est inconnue.

DIPIPERON n'est pas indiqué dans le traitement des troubles du comportement liés à la démence.

Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Etant donné que les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque de survenue de TEV doivent être identifiés avant et au cours du traitement par DIPIPERON, et des mesures préventives doivent être prises le cas échéant.

Hyperglycémie / Syndrome métabolique

Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et la survenue ou l'exacerbation d'un diabète ont été rapportés chez des patients traités par des antipsychotiques (voir rubrique 4.8).

Les patients traités par DIPIPERON, doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conforme aux recommandations en vigueur. Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque de diabète.

Autres

Comme avec tous les antipsychotiques, DIPIPERON ne doit pas être utilisé seul lorsqu'un état dépressif prédomine. L'association avec un antidépresseur doit être envisagée lorsqu'une dépression et une psychose coexistent.

Liées aux excipients

Ce médicament contient du saccharose et du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose ou au fructose, un déficit total en lactase, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Précautions d'emploi

L'absorption d'alcool est fortement déconseillée pendant la durée du traitement.

Effets endocriniens : les effets hormonaux de tous les antipsychotiques incluent une hyperprolactinémie pouvant entraîner une galactorrhée, une gynécomastie et une oligo- ou une aménorrhée.

Populations à risque

Sujet âgé : en raison d'une plus grande sensibilité à la sédation, à l'hypotension orthostatique et aux effets extra-pyramidaux le pipampérone doit être utilisé avec prudence.

Affections cardiovasculaires graves (voir rubriques 4.4 « Mises en garde spéciales » et 4.8).

Epilepsie, convulsions : le pipampérone peut abaisser le seuil épileptogène notamment chez les patients épileptiques et les sujets présentant d'autres facteurs prédisposant aux convulsions (désintoxication alcoolique, atteinte cérébrale).

La surveillance (clinique et éventuellement électrique) doit être renforcée chez les épileptiques.

Insuffisants hépatiques et/ou rénaux : en raison d'un risque d'accumulation, le pipampérone doit être utilisé avec prudence.

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

Médicaments abaissant le seuil épileptogène

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

Médicaments sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe

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

Associations contre-indiquées

+ **Dopaminergiques hors Parkinson (cabergoline, quinagolide).**

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

Associations déconseillées

+ **Autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe : 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 pointe.

+ **Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointe (amisulpride, cyamémazine, dropéridol, fluphénazine, propericiazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride)**

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

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

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

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, ropinirole, selegiline, pramipexole).**

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 »).

+ **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.

+ Lévodopa

Antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques.

Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.

+ Méthadone

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsade de pointe.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

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

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

Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Bradycardisants

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

Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Hypokaliémiants

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.

Associations à prendre en compte

+ Antihypertenseurs

Majoration du risque d'hypotension notamment orthostatique.

+ Bêta-bloquants (sauf esmolol et sotalol)

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

+ Dérivés nitrés et apparentés

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

4.6. Fertilité, 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.

Les données concernant l'utilisation de la pipampérone chez la femme enceinte sont limitées.

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

hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation.

Compte tenu de ces données, il est préférable d'éviter d'utiliser le pipampérone au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. S'il s'avère indispensable de prescrire un traitement par le pipampérone au cours de la grossesse, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

Allaitement

Il existe un passage des neuroleptiques butyrophénones dans le lait maternel ; par conséquent, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

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

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs et les utilisateurs de machines, sur les risques de diminution de la vigilance, somnolence, vertiges, troubles de la vision, liés à ce médicament.

4.8. Effets indésirables

Sur la base des données de sécurité issues d'essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence en %) ont été : Affections du système nerveux : somnolence (22,5 %), phénomène de la roue dentée (11,3 %).

Les effets indésirables rapportés lors de l'utilisation de DIPIPERON au cours des essais cliniques (incluant les effets mentionnés ci-dessus) et après commercialisation sont regroupés dans le tableau ci-après. Les fréquences sont présentées suivant la convention suivante :

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

Classes de système d'organe	Effets Indésirables		
	Fréquences d'apparition		
	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, < 1/10)	Indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie, thrombocytopénie.
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité.
Affections endocriniennes			Hyperprolactinémie, hyponatrémie, SIADH (sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique).
Affections psychiatriques		Dépression	Indifférence, réactions anxieuses, variation de l'humeur.

Classes de système d'organe	Effets Indésirables		
	Fréquences d'apparition		
	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, < 1/10)	Indéterminée
Affections du système nerveux	Somnolence ; roue dentée (Phénomène de).	Hypertonie ; akathisie ; crises oculogyres ; opisthotonos ; dyskinésie, torticolis spasmodique, trismus.	Convulsions (incluant convulsions et état de Grand Mal épileptique) ; Syndrome malin des neuroleptiques ; parkinsonisme ; syncope ; dyskinésie tardive ; tremblements.
Affections cardiaques		Tachycardie.	Arythmies ventriculaires telles que tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, torsades de pointes, arrêt cardiaque.
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique.	Hypotension.
Affections gastro-intestinales		Vomissements.	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Urticaire.	Rash, éruptions érythémateuses, éruptions bulleuses y compris syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique).
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Spasticité musculaire.	
Affections des organes de reproduction et des seins		Aménorrhée.	Galactorrhée ; gynécomastie (incluant gynécomastie et hypertrophie mammaire) ; oligoménorrhée ; troubles sexuels y compris priapisme.

Classes de système d'organe	Effets Indésirables		
	Fréquences d'apparition		
	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, < 1/10)	Indéterminée
Manifestations générales et anomalies au site d'administration		Trouble de la marche ; asthénie.	Fatigue ; ?dème (incluant l'?dème de la face et l'?dème périphérique) ; hypothermie ; hyperthermie.
Investigations			Augmentation des enzymes hépatiques, allongement de l'intervalle QT. Prise de poids.
Grossesse, puerpérium et conditions périnatales			Syndrome de sevrage néonatal.

Par ailleurs, des cas isolés de mort subite d'origine cardiaque ainsi que des cas de mort subite inexplicée ont été rapportés chez des patients traités par des antipsychotiques à structure phénothiazinique, butyrophénone ou benzamide.

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

Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et la survenue ou l'exacerbation d'un diabète ont été rapportés chez des patients traités par des antipsychotiques.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Signes et symptômes

Les symptômes correspondent à une exacerbation des effets pharmacologiques du produit, ces symptômes tels que des symptômes extrapyramidaux, des convulsions, une hypotension, une tachycardie, une somnolence, une asthénie, des vomissements et une fatigue ont été rapportés. D'autres réactions ont également été rapportées, incluant arrêt cardio-respiratoire, torsades de pointes, détresse respiratoire, coma, ?dème cérébral, anoxie, ischémie cérébrale, acidose, iléus paralytique, nausée, diarrhée, agressivité, désorientation, pâleur, malaise, myosis et bruits gastro-intestinaux anormaux.

Des cas de décès liés à un surdosage ont été rapportés.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Bien que le traitement soit essentiellement symptomatique, il est recommandé de pratiquer un lavage gastrique ou d'induire les vomissements (sauf chez les patients inconscients, ou présentant des convulsions), puis d'administrer du charbon activé.

Traitement symptomatique, surveillance respiratoire et cardiaque continue (risque d'allongement de l'intervalle QT) qui sera poursuivie jusqu'à rétablissement du patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : ANTIPSYCHOTIQUE, code ATC : N05AD05
(N : système nerveux central)**

La pipampérone est un neuroleptique sédatif non anticholinergique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La pipampérone est rapidement absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal. Après la prise d'un comprimé de 40 mg, la concentration maximale plasmatique, atteinte en 2 heures environ, est de $36,8 \pm 17,1$ ng/ml en moyenne. La biodisponibilité de la pipampérone observée avec le comprimé est comparable à celle observée avec la solution buvable.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est faible et d'environ 36 %.

Métabolisme

La pipampérone est principalement métabolisée par N-déalkylation oxydative, oxydation pipéridinique et réduction cétonique.

Élimination

La demi-vie plasmatique chez le sujet sain est de 22 heures en moyenne. L'élimination s'effectue essentiellement sous forme de métabolites par voie urinaire et fécale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données de sécurité préclinique ne montrent pas de risque particulier pour l'homme, sur la base d'études conventionnelles de toxicité à dose aiguë et à doses répétées ou de génotoxicité. Chez le rongeur, les études sur la reproduction ont montré une diminution générale de la fonction reproductrice, et un retard de l'ossification du squelette, ainsi qu'une augmentation des variations du squelette.

Lors d'études in vitro sur des cœurs de lapins isolés et perfusés, il a été montré que la pipampérone bloque le canal hERG cardiaque et prolonge la durée du potentiel d'action.

La pipamperone a été testée au cours d'une batterie d'études de sécurité non clinique incluant : étude de toxicité à dose unique après administration orale (souris, rat, hamster et chien), par voie sous-cutanée (souris) et intraveineuse (chien) ; étude de toxicité à doses répétées par voie

orale jusqu'à 18 mois chez le rat, 12 mois chez le chien ; études de reproduction par voie orale (et sous-cutanée simultanée chez le rat) testant la fertilité et la performance générale reproductrice chez le rat, la tératogénicité et l'embryotoxicité chez la souris, le rat et le lapin. La génotoxicité de la pipamperone a été évaluée au cours d'un test d'aberration chromosomique in vitro sur des cultures de lymphocytes périphériques humains et au cours du test du micronucleus in vivo. Le potentiel mutagène de dérivés nitroso de la pipampérone a été évalué au cours d'un test in vitro de mutation génique et/ou ponctuelle d'Ames sur *Salmonella typhimurium*.

Des évaluations de toxicité à dose unique sur des espèces multiples ont révélé que la pipampérone était bien tolérée et avait une grande marge de sécurité, avec des valeurs de DL 50 dépassant 600 mg/kg (environ 83 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (MRHD) sur une base en mg/kg) chez le rat, la souris et le hamster et environ 165 mg/kg (environ 23 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (MRHD)) chez le chien. Les résultats d'études de toxicité chronique à doses répétées par voie orale ont montré une diminution dose-dépendante du poids corporel, de la consommation de nourriture et des activités générales, toutes jugées comme résultant des propriétés pharmacologiques sédatives de la pipampérone et similaires à celles observées avec les autres neuroleptiques butyrophénones. Des augmentations relatives du poids des reins, du foie et du cerveau (uniquement chez le rat) ont été observées chez le rat et le chien ainsi que des altérations légères des paramètres chimiques au cours de l'étude de toxicité subchronique chez le rat. Des augmentations de l'activité de la glande mammaire ont été observées chez les deux sexes et plus probablement attribuées à une augmentation de la sécrétion de la prolactine due aux effets antagonistes dopaminergiques de la pipampérone. Après administration chronique chez le rat (18 mois) et le chien (12 mois), aucune augmentation de l'incidence des tumeurs n'a été observée. Les résultats des études d'évaluation chromosomique n'ont montré aucun signe de toxicité génique. Au cours des études de reproduction, une diminution générale de la fonction reproductrice à une dose d'environ 75 mg/kg (environ 10 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (MRHD)) peut être directement attribuée à l'effet sédatif de la pipampérone ; un retard de l'ossification du squelette et une augmentation des variations du squelette ont été observés à des doses de 25 mg/kg (environ 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (MRHD)) et à des doses plus élevées chez la souris, à des doses maternelles de 40 mg/kg (environ 6 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (MRHD)), une faible embryotoxicité a été observée ainsi qu'un retard potentiel du développement embryonnaire. En résumé, les signes cliniques rapportés sont généralement cohérents ou liés à l'activité pharmacologique de la pipampérone et en conséquence la dose sans effet n'a pu être établie pour la plupart de ces études chez l'animal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, lactose monohydraté, saccharose, talc, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 ou 200 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

EUMEDICA pharmaceuticals gmbh

BASLER STRASSE 126
79540 LÖRRACH
ALLEMAGNE

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

- 34009 303 231 9 9 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 553 293 1 2 : 200 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I