



## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**LARGACTIL 25 mg/5 ml, solution injectable en ampoule**

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chlorhydrate de chlorpromazine..... 27,85 mg  
Quantité correspondant à chlorpromazine base..... 25 mg  
Pour une ampoule de 5 ml.  
Excipients à effet notoire : sulfite de sodium (E221), disulfite de sodium (E223).  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution injectable.

## **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).  
Préparation à l'anesthésie, anesthésie potentialisée.

### **4.2. Posologie et mode d'administration**

#### **Posologie**

Réservé à l'adulte

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.  
La posologie est de 25 à 50 mg par injection à renouveler en cas de besoin sans dépasser la dose de 150 mg par jour.

#### **Mode d'administration**

Voie injectable IM ou IV en perfusion.  
Voie IM : LARGACTIL 25 mg/5 ml, solution injectable en ampoule doit être injecté en profondeur dans le muscle. La solution étant irritante, les injections intramusculaires superficielles doivent être évitées afin de minimiser les réactions locales.  
Voie IV : LARGACTIL 25 mg/5 ml, solution injectable en ampoule doit être administré par perfusion afin de minimiser les réactions locales.

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle,
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthro-prostatiques,

- Antécédent d'agranulocytose,
- En association avec :
  - Les dopaminergiques hors Parkinson (cabergoline, quinagolide),
  - Le citalopram,
  - L'escitalopram (voir rubrique 4.5).

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### **Mises en garde spéciales**

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

##### **Syndrome malin des neuroleptiques**

En cas d'hyperthermie 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'appels 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**

La chlorpromazine prolonge de façon dose-dépendante l'intervalle QT. Cet effet connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsades de pointes potentiellement fatals (mort subite), est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QT) (voir rubrique 4.8). Il convient donc lorsque la situation clinique le permet, de s'assurer avant toute administration, de l'absence de facteurs pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme :

- Bradycardie inférieure à 55 battements par minute,
- Hypokaliémie,
- Allongement congénital de l'intervalle QT,
- Traitement en cours par un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée (< 55 battements par minute), une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.3 et 4.5).

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

##### **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 trois 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.

### Patients âgés déments

Le risque de mortalité est augmenté chez les patients âgés atteints de psychose associée à une démence et traités par antipsychotiques.

Les analyses de 17 études contrôlées versus placebo (durée moyenne de 10 semaines), réalisées chez des patients prenant majoritairement des antipsychotiques atypiques, ont mis en évidence un risque de mortalité 1,6 à 1,7 fois plus élevé chez les patients traités par ces médicaments comparativement au placebo.

A la fin du traitement d'une durée moyenne de 10 semaines, le risque de mortalité a été de 4,5 % dans le groupe de patients traités comparé à 2,6 % dans le groupe placebo.

Bien que les causes de décès dans les essais cliniques avec les antipsychotiques atypiques aient été variées, la plupart de ces décès semblait être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite) soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie).

Des études épidémiologiques suggèrent que, comme avec les antipsychotiques atypiques, le traitement avec les antipsychotiques classiques peut augmenter la mortalité.

La part respective de l'antipsychotique et des caractéristiques des patients dans l'augmentation de la mortalité dans les études épidémiologiques n'est pas claire.

**Le traitement doit être arrêté immédiatement et le traitement par un antipsychotique alternatif doit être envisagé dans les situations suivantes :**

#### Toxicité hépatique sévère

Une toxicité hépatique sévère, potentiellement fatale, a été rapportée avec l'utilisation de la chlorpromazine. Les patients ou le personnel soignant doivent être informés de signaler immédiatement les signes ou les symptômes suivants à un médecin : asthénie, anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales ou ictère. Des examens cliniques et biologiques pour évaluer la fonction hépatique doivent être effectués immédiatement (voir rubrique 4.8).

#### Thromboembolie veineuse

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

#### Éosinophilie :

Une réaction allergique à la chlorpromazine peut se manifester par la présence d'éosinophilie. Afin de confirmer la présence d'éosinophilie un examen clinique approfondi ainsi qu'une numération formule sanguine complète (NFS) avec numération différentielle doivent être effectués (voir rubrique 4.8.).

#### Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques :

Une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et des symptômes systémiques (DRESS) qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou s'avérer fatale a été rapportée en association avec un traitement par la chlorpromazine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes, puis être surveillés de près afin de détecter d'éventuelles réactions cutanées.

Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, la chlorpromazine doit être interrompue immédiatement et ne pourra pas être reprise.

En dehors de situations exceptionnelles, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de maladie de Parkinson. La survenue d'un iléus paralytique, pouvant être révélé par une distension et des douleurs abdominales, impose une prise en charge en urgence.

La prise de ce médicament est déconseillée en association avec l'alcool, la lévodopa, le lithium, 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 (rubrique 4.5).

Ce médicament contient du « sulfite » et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.

### **Précautions d'emploi**

La surveillance du traitement par la chlorpromazine doit être renforcée :

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

Il est conseillé de maintenir le décubitus au moins une demi-heure après l'injection en raison du risque d'hypotension.

Une surveillance ophtalmologique et hématologique régulière est recommandée lors des traitements prolongés. Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et la survenue ou l'exacerbation d'un diabète ont été rapportés chez des patients traités par des phénothiazines (voir rubrique 4.8).

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

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

##### **+ Médicaments abaissant le seuil épileptogène**

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

##### **+ Médicaments atropiniques**

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc...

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

##### **+ Médicaments sédatifs**

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

##### **+ Médicaments 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.

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, luméfantrine, 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.

### **Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)**

#### **+ Citalopram et escitalopram**

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

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

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

### **Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)**

**+ Autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dronedarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), et autres médicaments tels que arsénieux, bépridil, cisapride, diphémanil, dolasétron IV, dompéridone, érythromycine IV, levofloxacine, 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, cyamémazine, dropéridol, flupenthixol, fluphénazine, propériciazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclophenthixol)**

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

**+ Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (halofantrine, luméfantrine, 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, sélegiline)**

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 »).

**+ 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.

**+ Lithium**

Syndrome confusionnel, hypertonie, hyperréflexivité avec parfois augmentation rapide de la lithémie.

**+ 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 torsades de pointes.

### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

**+ Insuline**

A fortes posologies (100 mg/jour de chlorpromazine), élévation de la glycémie (diminution de la libération d'insuline). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'insuline pendant le traitement par les neuroleptiques et après son arrêt.

**+ Sulfamides hypoglycémisants**

A fortes posologies (100 mg/jour de chlorpromazine), élévation de la glycémie (diminution de la libération d'insuline). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie du neuroleptique pendant le traitement par les neuroleptiques et après son arrêt.

**+ Bradycardisants (notamment antiarythmiques de classe Ia, bêta-bloquants, certains antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, crizotinib, digitaliques, pasiréotide, pilocarpine, anticholinestérasiques).**

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

Surveillance clinique et électrocardiographique.

**+ 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.

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

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

**+ Azithromycine, clarithromycine, 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**

**+ Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène**

Risque accru de convulsions.

**+ Autres médicaments atropiniques**

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

**+ Autres médicaments sédatifs**

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

**+ Antihypertenseurs**

Majoration du risque d'hypotension notamment orthostatique.

**+ Dapoxétine**

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

**+ Médicaments abaissant la pression artérielle**

Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

**+ Bêta-bloquants (sauf esmolol et sotalol) et bêta-bloquants utilisés 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.

**+ Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique**

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

Les données cliniques avec la chlorpromazine sont rassurantes mais encore limitées et les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Compte-tenu de ces données, il est préférable, par mesure de prudence, d'éviter d'utiliser le LARGACTIL au cours de la grossesse et il est nécessaire de surveiller étroitement les nouveau-nés en cas de traitement en fin de grossesse.

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

### **Allaitement**

En raison du passage de la chlorpromazine dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

### **Fertilité**

Une diminution de la fertilité a été observée chez les animaux femelles traités par la chlorpromazine. Chez les animaux mâles, les données sont insuffisantes pour évaluer l'effet de la chlorpromazine sur la fertilité. Chez l'Homme, la chlorpromazine interagissant avec les récepteurs dopaminergiques, elle peut provoquer une hyperprolactinémie pouvant être associée à une baisse de la fertilité féminine et/ou masculine.

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

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

#### **4.8. Effets indésirables**

##### **Affections hématologiques et du système lymphatique :**

*Fréquence indéterminée et non dose-dépendants :*

- Agranulocytose : des contrôles réguliers de la formule sanguine sont recommandés,
- Leucopénie.

*Fréquence indéterminée*

- éosinophilie,
- thrombocytopénie

##### **Affections du système immunitaire :**

*Fréquence indéterminée et non dose-dépendants :*

- Lupus érythémateux systémique rapportés chez des patients traités par la chlorpromazine. Dans certains cas, une positivité des anticorps antinucléaires peut être observée sans lupus érythémateux clinique.

##### **Affections endocriniennes :**

*Fréquent et à doses plus élevées :*

- Hyperprolactinémie, aménorrhée.

*Fréquence indéterminée et à dose plus élevée :*

- Galactorrhée, gynécomastie, impuissance, frigidité.

##### **Troubles du métabolisme et de la nutrition :**

*Très fréquent et à doses plus élevées :*

- Prise de poids.

*Fréquent et à doses plus élevées :*

- Altération de la tolérance au glucose (voir rubrique 4.4).

*Fréquence indéterminée :*

- A doses plus élevées : hyperglycémie (voir rubrique 4.4), diabète.
- Hypertriglycéridémie, hyponatrémie, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

## **Affections psychiatriques :**

### Fréquent et dès les faibles doses :

- Réactions anxieuses.

### Fréquence indéterminée :

- Dès les doses faibles : indifférence, variation de l'état thymique.
- Léthargie

## **Affections du système nerveux :**

### Très fréquent :

- Dès les faibles doses : sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement.
- A doses plus élevées :
  - Dyskinésies précoces,
  - Syndrome extrapyramidal :
    - Akinétique avec ou sans hypertonie, et cédant partiellement aux antiparkinsoniens anticholinergiques,
    - Hyperkinéto-hypertonique, excitomoteur,
  - Akathisie.
- Dyskinésies tardives, survenant lors de cures prolongées. Ces dyskinésies tardives surviennent parfois à l'arrêt du neuroleptique et disparaissent lors de sa réintroduction ou à l'augmentation de la posologie.

Les antiparkinsoniens anticholinergiques sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation.

Fréquent : convulsions, hypertonie.

### Fréquence indéterminée :

- Torticolis spasmodiques, crises oculogyres, trismus,
- Akinésie,
- Hyperkinésie,
- Syndrome malin des neuroleptiques (voir rubrique 4.4)

## **Affections oculaires :**

### Fréquence indéterminée et dès les faibles doses :

- Troubles de l'accommodation liés à l'effet anticholinergique de la chlorpromazine.

### Fréquence indéterminée et non dose-dépendants :

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

### **Affections cardiaques :**

#### *Fréquent et dose-dépendants :*

- Allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4).

#### *Fréquence indéterminée :*

- Dose dépendant : torsades de pointes.
  - Arythmie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire.

Par ailleurs, des cas isolés de mort subite d'origine cardiaque ainsi que des cas de mort subite inexplicquée ont été rapportés chez des patients traités par la chlorpromazine, souvent en association avec d'autres neuroleptiques (voir rubrique 4.4).

### **Affections vasculaires :**

#### *Très fréquent et dès les faibles doses :*

- Hypotension orthostatique.

#### *Fréquence indéterminée :*

- Des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolie pulmonaire parfois fatale, ainsi que des thromboses veineuses profondes ont été rapportés avec les antipsychotiques (voir rubrique 4.4).

### **Affections gastro-intestinales :**

#### *Très fréquent et dès les faibles doses :*

- Sécheresse de la bouche, constipation (voir rubrique 4.4).

#### *Fréquence indéterminée :*

- Dès les faibles doses : iléus paralytique liés à l'effet anticholinergique de la chlorpromazine (voir rubrique 4.4).
  - Colites ischémiques, occlusion intestinale, nécrose gastro-intestinale (parfois fatale), colite nécrosante (parfois fatale), perforation intestinale (parfois fatale).

### **Affections hépatobiliaires :**

#### *Fréquence indéterminée et non dose-dépendants :*

- Lésion hépatique et ictère cholestatique : des cas de lésions hépatiques de type hépatocellulaire ou cholestatique ou d'atteintes du foie potentiellement fatale ont été rapportées chez les patients traités par la chlorpromazine (voir rubrique 4.4).

### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :**

#### *Fréquence indéterminée :*

- Non dose-dépendants : réactions cutanées allergiques, photosensibilisation.
  - Angioœdème, urticaire.

### **Affections du rein et des voies urinaires :**

#### Fréquence indéterminée et dès les faibles doses :

- Rétention urinaire liée à l'effet anticholinergique de la chlorpromazine.

#### Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :

##### Fréquence indéterminée :

- Syndrome de sevrage néonatal (voir rubrique 4.6).

#### Affections des organes de reproduction et du sein :

##### Fréquence indéterminée et non dose-dépendants :

- Priapisme.

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

##### Fréquence indéterminée et à doses plus élevées :

- Dysrégulation thermique.

#### 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](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

#### 4.9. Surdosage

Syndrome parkinsonien gravissime, coma, convulsions.

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

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

##### Classe pharmacothérapeutique : ANTIPSYCHOTIQUE, code ATC : N05AA01

Les antipsychotiques neuroleptiques possèdent des propriétés antidopaminergiques auxquelles sont imputés :

- L'effet antipsychotique recherché en thérapeutique,
- Les effets secondaires (syndrome extrapyramidal, dyskinésies, hyperprolactinémie).

Dans le cas de la chlorpromazine, cette activité anti-dopaminergique est d'importance moyenne : l'activité antipsychotique est nette ; les effets extrapyramidaux sont nets mais modérés.

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

#### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

##### Absorption :

La chlorpromazine est rapidement absorbée. Le délai d'obtention du taux sérique maximal est de 15 à 30 minutes après injection intramusculaire. Les concentrations plasmatiques de chlorpromazine présentent une très forte variabilité inter-individuelle.

### **Distribution :**

La chlorpromazine diffuse largement dans les tissus. Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine. Elle traverse la barrière hémato-encéphalique, diffuse à travers le placenta et est excrétée dans le lait maternel.

### **Biotransformation :**

La chlorpromazine est très fortement métabolisée au niveau du foie : formation de métabolites soit actifs (dérivés hydroxylés, déméthylés, anoxydes), soit inactifs (sulfoconjugués). Ceux-ci peuvent subir un cycle entéro-hépatique.

### **Élimination :**

La chlorpromazine est éliminée essentiellement par voie urinaire et biliaire. La demi-vie plasmatique de la chlorpromazine est d'environ 30 heures ; celle de ses métabolites est beaucoup plus longue (4 semaines ou plus).

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Des études chez l'animal après administration par voie orale, ont montré une toxicité sur le développement embryo-foetal (foetotoxicité dose dépendante chez l'embryon : augmentation du nombre de résorptions et de mort foetale). Chez la souris, il a été observée une incidence accrue de malformations, et uniquement à des doses induisant une mortalité maternelle.

Une diminution de la fertilité a été observée chez le rat femelle.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Disulfite de sodium, sulfite de sodium, chlorure de sodium, citrate de sodium, acide ascorbique, eau pour préparations injectables.

### **6.2. Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à l'abri de la lumière.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

5 ml en ampoule (verre).

Boîte de 5, 10 ou 50 ampoules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

### **SANOFI-AVENTIS FRANCE**

82 AVENUE RASPAIL  
94250 GENTILLY

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

- 34009 327 224 2 6 : 5 ml en ampoule (verre), boîte de 5.
- 34009 305 709 3 7 : 5 ml en ampoule (verre), boîte de 10 - non commercialisé.
- 34009 550 067 0 1 : 5 ml en ampoule (verre), boîte de 50 - non commercialisé.

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

A compléter ultérieurement par le titulaire

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

A compléter ultérieurement par le titulaire

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.