

Melleril®/Mellerettes®

NOVARTIS PHARMA

OEMéd 9.11.2001

Composition

Melleril

Principe actif: Thioridazini hydrochloridum.

Excipients

Comprimés filmés: Color.: E 132 (sauf 25 mg); Excip. pro compr. obduct.

Comprimés retard: Excip. pro compr.

Mellerettes

Principe actif: Thioridazinum ut Thioridazini hydrochloridum.

Excipients

Solution-gouttes: Aromatica; Conserv.: E 216, E 218; Excip. ad sol. pro 1 ml corresp. 30 guttae corresp. Ethanolum 3% vol.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Melleril

Comprimés filmés à 10 mg, 25 mg et 50 mg.

Comprimés retard à 30 mg (bisécables) et 200 mg (quadrisécables).

Mellerettes

Solution-gouttes (3%) à 30 mg/ml.

Indications/Possibilités d'emploi

Schizophrénie chez l'adulte en cas de réponse insuffisante aux autres antipsychotiques.

Posologie/Mode d'emploi

Posologie usuelle

Avant de commencer une thérapie, un ECG doit être effectué et le potassium sérique doit être mesuré. La kaliémie doit être normalisée avant de débiter le traitement et les patients présentant un

intervalle $QT_C >450$ msec ne doivent pas recevoir le médicament. Un contrôle de l'ECG est aussi recommandé en cours de traitement, notamment lors d'une augmentation de la posologie. En cas d'intervalle $QT_C >500$ msec, le traitement de thioridazine doit être interrompu.

La posologie et l'horaire des prises doivent être adaptés individuellement, en fonction du type et de l'importance des symptômes. La dose initiale doit se situer dans la zone inférieure de la marge thérapeutique indiquée ci-dessous; la posologie doit être augmentée progressivement, jusqu'à l'obtention de l'effet thérapeutique recherché. Il est recommandé de mesurer les taux plasmatiques de thioridazine lors des changements de posologie, en particulier chez les patients âgés, de manière à réduire les risques d'effets indésirables, puisque ces derniers semblent augmenter à des concentrations plasmatiques supérieures à 2,4 mg/l.

La dose initiale usuelle est de 150-300 mg/d avec une augmentation lente de la posologie jusqu'à 800 mg/d au maximum.

Pour des raisons de manipulation, la dose journalière de la solution-gouttes de Mellerettes se situe entre 10 et 75 gouttes = 10-75 mg de thioridazine.

Il faut normalement 2 à 3 semaines, voire davantage, pour obtenir un effet thérapeutique positif chez des patients schizophréniques hospitalisés. Chez les patients psychotiques chroniques, il faut parfois même 6 semaines à 6 mois de traitement avant d'atteindre l'effet thérapeutique maximal. Chez les patients présentant un état de psychose aiguë, on observe en revanche une amélioration après seulement 24 à 48 h.

La posologie optimale des médicaments antipsychotiques est toujours difficile à trouver et il peut s'avérer nécessaire de suivre un schéma thérapeutique flexible avec des adaptations de posologie en fonction des variations du tableau clinique. Ceci doit également permettre de minimiser l'apparition d'effets indésirables. Lors de l'interruption d'une thérapie de longue durée, il est recommandé de réduire la posologie par étapes, sur plusieurs semaines. Chez certains patients ayant reçu un traitement de longue durée ou à doses élevées, l'arrêt brusque d'un neuroleptique peut en effet entraîner des symptômes tels que nausées, vomissements, difficultés de digestion, tremblements, vertiges, anxiété, agitation, insomnies ou signes dyskinésiques transitoires. Ces derniers peuvent être pris à tort comme les premiers signes d'un épisode dépressif ou psychotique.

Posologie particulières

Chez les patients présentant un poids en dessous de la norme, en cas d'affections hépatique ou rénale, ainsi que chez le patient âgé, il est recommandé de commencer par des doses faibles, puis de les augmenter progressivement.

Mode d'utilisation

Les doses journalières sont habituellement réparties en 2-4 prises.

Les comprimés retard sont à avaler sans les croquer.

Mellerettes solution-gouttes: Les gouttes se prennent après dilution dans un peu d'eau ou dans un jus de fruits.

En procédant à la dilution de la solution-gouttes Mellerettes, celle-ci peut se troubler suite à un léger précipité de la substance active. Bien que l'efficacité et la tolérance du produit ne soient pas influencés par cet effet, une solution une fois diluée doit être prise sans délai.

Contre-indications

Hypersensibilité à la thioridazine ou à l'un des composants du médicament.

Antécédents de réactions d'hypersensibilité dans l'anamnèse, telles qu'une photosensibilisation ou une hypersensibilité à d'autres phénothiazines.

Maladies cardiaques graves, antécédents d'arythmies, en particulier celles qui sont cliniquement significatives comme par exemple la torsade de pointes. Syndrome du QT congénital.

«Poor Metabolizers» CYP 2D6.

Administration concomitante de thioridazine avec des inhibiteurs du CYP 2D6, p.ex. la cimétidine, les SSRI (fluvoxamine, fluoxétine, paroxétine), le moclobémide, le propranolol, le pindolol, le bupropion, et avec des substances allongeant l'intervalle QT_c.

Etats comateux ou dépressions sévères du SNC.

Antécédents de maladie hématologique grave dans l'anamnèse, telle que p.ex. dépression médulaire.

Enfants et adolescents.

Mises en garde et précautions

Propriétés anticholinergiques: En raison de ses propriétés anticholinergiques, Melleril/Mellerettes ne devrait être utilisés qu'avec prudence chez les patients ayant une pression intraoculaire augmentée, un glaucome à angle fermé, une rétention urinaire (p.ex. en présence d'une hypertrophie de la prostate) ou une constipation chronique.

Maladies cardiovasculaires: La prudence est de mise chez les patients avec une anamnèse de maladie cardiovasculaire, en particulier chez les sujets âgés et chez ceux qui souffrent d'insuffisance cardiaque, de troubles de la conduction, d'arythmies, de syndrome du QT congénital (cf. «Contre-indications») ou de labilité circulatoire. Sous thioridazine ont été décrits allongements de l'intervalle QT, arrêts cardiaques, arythmies cardiaques et très rarement des torsades de pointes; dans quelques cas isolés, l'issue a été fatale. Ces modifications surviennent de façon dose-dépendante et peuvent être favorisées par les taux sanguins abaissés de magnésium et de potassium. C'est pourquoi, il est conseillé de faire un ECG et de doser la kaliémie avant tout traitement ou augmentation de posologie (cf. «Posologie/Mode d'emploi»). L'administration concomitante de médicaments qui peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de la thioridazine est contre-indiquée (cf. «Contre-indications» et «Interactions»). On a rapporté des cas isolés de mort subite chez des patients sous thioridazine. Bien que l'interprétation rétrospective de ce genre de situations soit difficile, il est possible que des morts subites aient pu être causées par des arythmies, dans des cas isolés, chez des individus jeunes et apparemment en bonne santé.

On a observé, comme avec d'autres neuroleptiques, un risque accru de complications thromboemboliques éventuellement en relation avec l'immobilisation. Il faut donc essayer d'éviter un alitement prolongé chez ces patients. A défaut, une prophylaxie thromboembolique est indiquée.

Tension artérielle: On observe souvent une hypotension orthostatique chez les patients sous thioridazine. Lors d'un début de traitement de Melleril/Mellerettes, il est conseillé de contrôler la tension artérielle, spécialement chez les sujets âgés et chez les patients présentant déjà une hypotension orthostatique ou une labilité circulatoire.

Syndrome neuroleptique malin: Ce syndrome a été décrit dans des cas très rares en relation avec la thioridazine. Le syndrome neuroleptique malin est une affection potentiellement mortelle, qui est caractérisée par une rigidité, une hyperthermie, une altération de la conscience et un dysfonctionnement neurovégétatif (pouls irrégulier ou tension artérielle variable, tachycardie, diaphorèse et arythmie cardiaque). Les autres signes cliniques comprennent une augmentation des taux de CPK, une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë.

Si on constate chez un patient l'apparition d'un syndrome neuroleptique malin ou d'un état fébrile d'origine indéterminée en l'absence d'autres manifestations cliniques compatibles avec un syndrome neuroleptique malin, le traitement de Melleril/Mellerettes doit être interrompu.

S'il est nécessaire de réadministrer un médicament antipsychotique à un patient qui s'est remis d'un syndrome neuroleptique malin, la reprise du traitement doit être pesée très soigneusement, car on a décrit des cas de rechutes de ce syndrome.

Seuil de déclenchement des crises épileptiques: De nombreux médicaments neuroleptiques, y-compris la thioridazine, peuvent abaisser le seuil de déclenchement des crises et induire des tracés EEG pathologiques semblables à ceux observés lors de troubles épileptiques. L'intérêt de Melleril/Mellerettes dans le traitement des troubles du comportement a néanmoins été démontré chez les patients épileptiques; dans de tels cas, le traitement antiépileptique doit être maintenu. La posologie de l'antipsychotique doit cependant être augmentée progressivement, sans oublier la possible survenue d'interactions pouvant nécessiter une adaptation de la posologie de l'antiépileptique (cf. «Interactions»).

Troubles extrapyramidaux: De très nombreux syndromes neurologiques, touchant en particulier le système extrapyramidal, peuvent survenir en relation avec un grand nombre de médicaments antipsychotiques: dystonie aiguë, acathisie, parkinsonisme et dyskinésies tardives. Bien que le risque semble relativement faible sous thioridazine et qu'il soit pratiquement inexistant lors de faibles doses, on peut voir apparaître des symptômes extrapyramidaux plus spécialement à hautes doses (neuroleptiques) de Melleril/Mellerettes.

Dyskinésies tardives: Dans quelques rares cas, des dyskinésies tardives ont été observées chez des patients sous thioridazine. Bien qu'on n'ait pas pu établir une relation claire entre l'apparition de ce syndrome et le médicament antipsychotique, il faut envisager l'interruption de la thérapie ou du moins un abaissement de la posologie jusqu'à la dose minimale efficace chez les patients qui développent des symptômes de dyskinésie tardive au cours d'un traitement de thioridazine. Ce type de symptômes peut s'aggraver progressivement et même encore se manifester après l'arrêt du traitement.

Hématologie: Bien que la thioridazine ne déclenche une leucopénie ou une agranulocytose que dans de rares cas, il faut procéder, comme pour tout traitement de phénothiazine, à des contrôles réguliers de la formule sanguine au cours des trois ou quatre premiers mois du traitement; si des symptômes cliniques signalant un trouble hématologique apparaissent au cours du traitement, il faut faire immédiatement un contrôle de la formule sanguine.

Troubles de la fonction hépatique: Chez les patients présentant une maladie du foie, la fonction hépatique doit être contrôlée régulièrement.

Alcool: Comme l'alcool est susceptible d'augmenter les risques de réactions d'hépatotoxicité, ainsi que de coup de chaleur, d'acathisie, de dystonie ou d'autres troubles du SNC, il vaut mieux renoncer à la consommation d'alcool pendant un traitement de thioridazine.

Situations cliniques particulières

Patients âgés: Les patients âgés présentent plutôt une tendance à l'hypotension orthostatique et sont plus sensibles aux effets anticholinergiques et sédatifs des phénothiazines. Ils manifestent par ailleurs plus souvent des réactions extrapyramidales, telles que des dyskinésies tardives ou un parkinsonisme. Il est donc indispensable de surveiller soigneusement ces patients pendant le traitement et d'adapter si nécessaire la posologie (cf. «Posologie/Mode d'emploi»).

Interactions

Interactions pharmacocinétiques

CYP 2D6: les concentrations plasmatiques de thioridazine peuvent augmenter en cas d'administration simultanée d'un inhibiteur du CYP 2D6, tel que la cimétidine, la fluvoxamine, la fluoxétine, la paroxétine, le moclobémide, le bupropion, le pindolol, le propranolol, etc. La thioridazine est elle-même un inhibiteur du CYP 2D6. La prise simultanée d'autres médicaments métabolisés par l'intermédiaire du système du CYP 2D6 est contre-indiquée (cf. «Contre-indications»).

Antidépresseurs tricycliques: la prise simultanée d'autres médicaments métabolisés par l'intermédiaire du système du CYP 2D6 est contre-indiquée (cf. «Contre-indications»). L'administration de tels médicaments entraîne une augmentation des taux plasmatiques des antidépresseurs tricycliques et/ou des phénothiazines. Des troubles du rythme cardiaque ont ainsi été décrits chez des patients prenant simultanément de la thioridazine et un antidépresseur tricyclique (cf. aussi le métabolisme par le CYP 2D6).

Antipsychotiques: la prise simultanée d'autres médicaments métabolisés par l'intermédiaire du système du CYP 2D6 est contre-indiquée (cf. «Contre-indications»).

Bêta-bloquants: l'administration simultanée de bêta-bloquants peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques des phénothiazines. La prise simultanée d'autres médicaments métabolisés par l'intermédiaire du système du CYP 2D6 est contre-indiquée (cf. «Contre-indications»).

Antiépileptiques: les concentrations sériques de phénytoïne peuvent être augmentées ou abaissées par la thioridazine et il peut devenir nécessaire d'adapter les posologies. L'administration simultanée de carbamazépine et de thioridazine n'a aucune influence sur les concentrations sériques de ces deux substances. L'utilisation simultanée de phénobarbital et de thioridazine peut entraîner une diminution des taux sériques des deux substances et, en cas d'arrêt de l'une d'entre elles, induire une augmentation des effets de l'autre. Les phénothiazines, notamment la thioridazine, peuvent abaisser le seuil de déclenchement des crises et donc conduire aussi à des interactions pharmacodynamiques.

Antacides, antidiarrhéiques: ces médicaments peuvent diminuer la résorption gastro-intestinale des phénothiazines prises par voie orale.

Interactions pharmacodynamiques

Dépresseurs du SNC: les phénothiazines peuvent renforcer les effets de l'alcool et d'autres dépresseurs du SNC, comme les benzodiazépines, les antidépresseurs ou les anesthésiants.

Inhibiteurs de la MAO: une administration simultanée peut renforcer les effets sédatifs et anticholinergiques.

Lithium: des complications neurotoxiques graves, des effets indésirables extrapyramidaux et des épisodes de noctambulisme ont été décrits chez des patients qui prenaient à la fois du lithium et de la thioridazine.

Médicaments antiparkinsoniens: les effets de la lévodopa et de la thioridazine peuvent être diminués lorsque ces deux médicaments sont administrés simultanément.

Vasoconstricteurs adrénérgiques: les phénothiazines peuvent diminuer les effets hypertenseurs des vasoconstricteurs adrénérgiques (p.ex. éphédrine, phényléphrine), par suite de leur action adrénolytique.

Anticholinergiques: l'administration simultanée de phénothiazines peut renforcer les effets indésirables anticholinergiques, en particulier les psychoses de type atropinique, une constipation sévère, un iléus paralytique et des effets hyperpyrétiques pouvant conduire à un coup de chaleur. Une bonne surveillance et d'éventuelles adaptations de posologie sont donc indispensables lorsque la thioridazine est administrée en même temps que des médicaments tels qu'antihistaminiques, antidépresseurs tricycliques ou substances de type atropinique.

Antiarythmiques/Allongement de l'intervalle QT: la prudence est de rigueur en cas d'administration simultanée d'antiarythmiques et de thioridazine, car leurs effets peuvent s'additionner. Des substances connues pour allonger l'espace QT sont contre-indiquées (cf. «Contre-indications»). La prise simultanée de quinidine et de thioridazine peut en outre entraîner une dépression myocardique.

Diurétiques thiazidiques: l'administration simultanée de phénothiazines et de diurétiques thiazidiques peut conduire à une hypotension grave. Une hypokaliémie secondaire à un traitement de diurétique thiazidique peut par ailleurs renforcer l'action cardiotoxique de la thioridazine.

Antidiabétiques: les phénothiazines influencent le métabolisme des glucides et peuvent donc interférer avec un traitement antidiabétique.

Anticoagulants: la co-médication avec des phénothiazines peut entraîner un abaissement du temps de prothrombine (TP), ce qui implique que le TP doit faire l'objet d'une surveillance particulière.

Grossesse/Allaitement

On ne dispose d'aucune étude contrôlée chez la femme enceinte. Les études de toxicité embryonnaire chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes de la thioridazine. Au cours de la grossesse, le médicament ne doit être utilisé que si les bénéfices potentiels pour la mère sont supérieurs aux risques éventuels pour le fœtus.

La thioridazine traverse la barrière placentaire, passe dans le lait maternel et peut donc provoquer une somnolence et un risque accru de dystonie et de dyskinésie tardive chez l'enfant. Il est donc déconseillé d'administrer la thioridazine pendant l'allaitement. Respectivement, les mères sous traitement de thioridazine ne devraient pas allaiter.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Melleril/Mellerettes affecte les réactions, l'aptitude à la conduite et l'aptitude à utiliser des outils ou des machines.

Les patients qui sont traités par la thioridazine devraient être avertis de la survenue possible de troubles de la vue, d'une somnolence et d'autres symptômes centraux (cf. «Mises en garde et précautions» et «Effets indésirables»). Le cas échéant, ils ne devraient ni conduire de véhicule, ni utiliser des machines, ni exercer une quelconque activité nécessitant de bonnes réactions. Il faut également avertir les patients du fait que l'alcool ou les autres drogues peuvent renforcer ces effets (cf. «Interactions»).

Effets indésirables

Les effets indésirables de Melleril/Mellerettes sont dose-dépendants et généralement de nature bénigne et transitoire. Les formes graves ont surtout été observées à doses élevées. Lors de doses faibles, leur fréquence est très faible et les effets indésirables tels que les symptômes extrapyramidaux ou les anomalies de la formule sanguine sont très rares. On a rapporté des arythmies, des allongements de l'intervalle QT avec torsade de pointes et des accidents thromboemboliques (cf. «Mises en garde et précautions»).

Les effets suivants, regroupés par systèmes d'organes, ont été rapportés:

Evaluation de la fréquence d'apparition (selon l'CIOMS): Très fréquent $\geq 10\%$, fréquent $\geq 1\%$ à $< 10\%$, occasionnellement $\geq 0,1\%$ à $< 1\%$, rare $\geq 0,01\%$ à $< 0,1\%$, très rare $< 0,01\%$.

Sang

Rare: leucopénie, agranulocytose, thrombocytopénie.

Très rare: anémie, leucocytose.

Système endocrinien

Fréquent: galactorrhée.

Occasionnel: aménorrhée, troubles menstruels, modifications du poids, troubles de l'érection, troubles de l'éjaculation.

Rare: priapisme.

Très rare: gonflement des glandes mammaires, oedèmes périphériques.

Système nerveux central

Très fréquent: sédation et somnolence (>10%).

Fréquent: vertiges.

Occasionnel: état confusionnel, agitation, hallucinations, irritabilité, céphalées.

Rare: pseudoparkinsonisme, convulsions, symptômes extrapyramidaux (tremor, rigidité, akathisie, dyskinésie, dystonie, hyperkinésie, dyskinésies tardives), dépression respiratoire.

Très rare: dépression, troubles du sommeil, cauchemars, réactions psychotiques, syndrome neuroleptique malin.

Remarque: pour plus de détails concernant les symptômes extrapyramidaux, la dyskinésie tardive et le syndrome neuroleptique malin (cf. «Mises en garde et précautions»).

Système nerveux autonome/Effets anticholinergiques

Fréquent: sécheresse buccale, trouble de la vision, troubles de l'accommodation, obstruction nasale.

Occasionnel: nausées, vomissements, diarrhées, constipation, inappétence, rétention ou incontinence urinaire.

Rare: pâleur.

Très rare: iléus paralytique.

Organe des sens

Rare: Parotidite.

Dans de rares cas, on a observé une rétinopathie pigmentaire après un traitement de longue durée, le plus souvent chez des patients recevant une dose supérieure à la dose maximale recommandée de 800 mg/d.

Système cardiovasculaire

Fréquent: hypotension orthostatique.

Occasionnel: modification de l'ECG, telles qu'allongement de l'intervalle QT, tachycardie.

Rare: arythmies.

Très rare: torsade de pointes et arrêt cardiaque pouvant tous deux conduire à la mort, mort subite.

Remarque: Pour plus de détails sur les maladies cardiovasculaires, cf. «Contre-indications» et «Mises en garde et précautions».

Foie

Occasionnel: élévation des taux des enzymes hépatiques.

Rare: hépatite.

Peau

Rare: dermatite, éruptions cutanées, urticaire, éruptions allergiques, photosensibilisation.

Autres

Rare: hyperthermie.

Surdosage

En cas d'intoxication, un monitoring cardiovasculaire doit être instauré et des moyens d'assistance respiratoire doivent être disponibles.

Symptômes: sécheresse buccale, nausées, vomissements, iléus paralytique, obstruction nasale, rétention urinaire, vision trouble, rhabdomyolyse, désorientation, état confusionnel, agitation, somnolence, syndrome extrapyramidal, hypercinésie, hyperthermie, convulsions, coma, torsades de pointes, arythmies, arrêt cardiaque, tachycardie, hypotension sévère, collapsus, mort; dépression respiratoire, arrêt respiratoire, oedème pulmonaire.

Thérapie: on recommande l'administration de charbon actif à hautes doses. Un lavage d'estomac* peut aussi être envisagé. Il n'est pas conseillé d'induire des vomissements en raison du danger de réactions dystoniques et d'une éventuelle aspiration du contenu de l'estomac.

Traitement de soutien symptomatique sous étroite surveillance des paramètres cardiocirculatoires, respiratoires et centraux.

En cas d'hypotension: le traitement d'une hypotension peut nécessiter l'apport de liquides et de vasopresseurs par voie intraveineuse. Les propriétés alpha-adrénergiques puissantes des phénothiazines ne permettent pas l'administration de vasopresseurs dotés d'actions mixtes, à la fois alpha- et bêta-adrénergiques, comme c'est le cas de l'adrénaline et de la dopamine. Ceux-ci pourraient conduire à une vasodilatation et à une hypotension paradoxales.

En cas de convulsions: benzodiazépines. Eviter les barbituriques, car ils peuvent renforcer l'effet dépresseur respiratoire des phénothiazines.

* *Remarque:* En cas de surdosage aigu avec des comprimés retard de Melleril-200, utiliser un tube de gros calibre pour le lavage d'estomac (min. 12 mm).

Propriétés/Effets

ATC Code: N05AC02

La substance active contenue dans Melleril/Mellerettes, la thioridazine, appartient à la classe des phénothiazines. Le profil pharmacologique de la thioridazine ressemble à celui des autres phénothiazines, mais se distingue par rapport aux autres médicaments de ce groupe par une plus faible incidence d'effets indésirables extrapyramidaux et par une activité sédatrice et anxiolytique relativement forte, son activité hypotensive mesurée et son activité anti-émétique faible.

Melleril/Mellerettes est un neuroleptique et atténue les symptômes graves d'une schizophrénie.

On a montré que la thioridazine allonge l'intervalle QT de manière dose-dépendante. Il existe par conséquent un risque accru d'arythmies ventriculaires potentiellement mortelles, telles que des torsades de pointes.

Pharmacotolérance: on a décrit une tolérance aux effets sédatifs des phénothiazines, ainsi qu'une tolérance croisée avec les médicaments antipsychotiques. La tolérance est peut-être aussi à l'origine des manifestations cliniques liées aux phénomènes de sevrage (cf. «Posologie/Mode d'emploi»).

Les formes liquides sont spécialement adaptées à l'usage gériatrique.

Pharmacocinétique

Absorption

Après la prise des comprimés filmés de Melleril ou de Mellerettes solution-gouttes, la thioridazine est rapidement et entièrement absorbée par la muqueuse gastro-intestinale. Le pic plasmatique est atteint 2-4 h après la prise orale. Avec Melleril Retard, l'absorption est ralentie. Le pic plasmatique est atteint avec 2-4 h de retard par rapport aux formes non retardées. La biodisponibilité systémique moyenne est d'environ 60%, mais il peut exister d'importantes différences entre les patients.

Distribution

Le volume de distribution relatif est d'environ 10 l/kg. La thioridazine se lie fortement aux protéines plasmatiques (à plus de 95%). Elle traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel. La thioridazine et ses principaux métabolites actifs (la sulphoridazine et la mésoridazine) traversent également la barrière hémato-encéphalique et peuvent être mis en évidence dans le liquide céphalorachidien. Le rapport des concentrations LCR/plasma des deux métabolites est plus élevé que celui de la thioridazine, ce qui indique que les métabolites participent également à l'activité antipsychotique du médicament.

Métabolisme

La thioridazine est métabolisée dans une large mesure dans le foie par l'isoenzyme CYP 2D6. Elle est principalement oxydée en un sulfoxide à chaîne latérale (mésoridazine) et en une sulfone à chaîne latérale (sulphoridazine), deux composés qui possèdent tous deux des propriétés pharmacodynamiques comparables à la substance de base. Elle est ensuite métabolisée en un anneau sulfoxide sans activité psychotrope, mais doté d'effets cardiovasculaires, et en un métabolite N-déméthyl, dont l'action n'est pas identifiée.

Élimination

L'excrétion a lieu principalement par voie fécale (50%), mais aussi par voie rénale (moins de 4% sous forme inchangée et environ 30% sous forme de métabolites). La demi-vie plasmatique est d'environ 10 h.

Cinétique dans des situations cliniques particulières

Métabolisme hépatique: La thioridazine est métabolisée dans une large mesure dans le foie, surtout par les enzymes du système CYP 450 2D6. Certaines sous-populations de patients dont le métabolisme du CYP 450 2D6 est plus lent, se distinguent par un retard de transformation en mésoridazine, ce qui se traduit par une élévation des taux sériques de thioridazine et par une augmentation de l'exposition de la thioridazine pouvant aller jusqu'à un facteur quatre (mesurée par l'AUC). Certaines études avec le dextrométhorphan ont aussi montré que la thioridazine inhibe les enzymes du système CYP 450 2D6. La prudence est donc de rigueur lorsqu'on prescrit ce médicament à des patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP 450 2D6 ou qui prennent aussi d'autres médicaments métabolisés par l'intermédiaire du système du CYP 450 2D6.

En cas d'insuffisance hépatique: Il est recommandé de contrôler régulièrement la fonction hépatique chez les patients souffrant d'une maladie du foie.

En cas d'insuffisance rénale: On ne connaît pas l'importance de la fonction rénale dans l'élimination de la thioridazine. La prudence s'impose donc chez de tels patients.

Chez les patients âgés: Les patients âgés présentent plutôt une tendance à l'hypotension orthostatique et sont plus sensibles aux effets anticholinergiques et sédatifs des phénothiazines. Ils manifestent par ailleurs plus souvent des réactions extrapyramidales, telles que des dyskinésies

tardives ou un parkinsonisme. Il est donc indispensable de surveiller soigneusement ces patients pendant le traitement et d'adapter la posologie si nécessaire (cf. «Posologie/Mode d'emploi»).

En cas petit poids, d'affection hépatique ou rénale, ainsi que chez le patient âgé, il est recommandé de commencer par des doses faibles, puis de les augmenter progressivement, par petites étapes.

Données précliniques

Des études d'embryotoxicité chez les rates et chez les lapines ont montré que la thioridazine n'était pas tératogène.

Suite à une série de tests *in vitro* ainsi que *in vivo* aucun potentiel mutagène n'a pu être mis en évidence pour la thioridazine.

Aucune étude de fertilité ni d'étude sur la carcinogénicité n'ont été effectuées avec la thioridazine.

Remarques particulières

Conservation

Les comprimés filmés et les comprimés retard de Melleril, de même que la solution-gouttes de Mellerettes doivent être conservés à l'abri de la lumière et à une température ne dépassant pas 25 °C.

Remarques concernant la manipulation

Mellerettes solution-gouttes: les gouttes se prennent après dilution dans un peu d'eau ou de jus de fruits.

La solution-gouttes vire au bleu quand elle est conservée à la lumière. Cette coloration est réversible dans l'obscurité et n'a aucune influence sur l'efficacité ou la tolérance du produit.

Estampille

24817, 27137, 31772 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

Novartis Pharma Schweiz AG, Berne.

Mise à jour de l'information

Février 2003.