

ANNEXE III : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZOFRID 400 mg comprimé pelliculé sécable boîte de 30

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Amisulpride 400.00 mg
Pour un comprimé pelliculé sécable

Excipient à effet notoire : Lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

ZOFRID 400 mg : comprimé pelliculé sécable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de la schizophrénie.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

De façon générale, si la dose quotidienne est ≤ 400 mg, l'administration se fera en une prise ; au-delà de 400 mg, l'administration se fera en 2 prises par jour.

Épisodes psychotiques aigus :

Il est possible de commencer par voie IM pendant quelques jours à une dose maximale de 400 mg/jour, puis relais par la voie orale ;

La posologie recommandée par voie orale est de 400 à 800 mg/jour ; la posologie maximale ne devra pas dépasser 1200 mg/jour. La tolérance des doses supérieures à 1200 mg/jour n'a pas été largement évaluée. Par conséquent, ces doses ne devront pas être utilisées.

La posologie sera ensuite maintenue ou adaptée en fonction de la réponse individuelle du patient.

Dans tous les cas, le traitement d'entretien sera établi individuellement avec la dose minimale efficace.

Épisodes négatifs prédominants :

La posologie recommandée est de 50 à 300 mg par jour. Les posologies seront adaptées individuellement. La posologie optimale se situe autour de 100 mg par jour.

Enfant et adolescent :

L'efficacité et la tolérance de l'amisulpride de la puberté à l'âge de 18 ans n'ont pas été établies : les données disponibles sur l'utilisation de l'amisulpride dans la schizophrénie chez les adolescents sont limitées. Par conséquent, l'utilisation de l'amisulpride n'est pas recommandée de la puberté jusqu'à l'âge de 18 ans. Chez les enfants de moins de 15 ans, l'amisulpride est contre-indiqué (cf Contre-indications).

Personne âgée :

L'amisulpride devra être utilisé avec une précaution particulière dans cette population en raison du risque d'hypotension et de sédation (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Insuffisance rénale :

En raison de l'élimination rénale de l'amisulpride, la posologie chez l'insuffisant rénal devra être réduite de moitié chez les patients dont la clairance de la créatinine (Clcr) est comprise entre 30 et 60 ml/min, et au tiers chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 10 et 30 ml/min.

En l'absence de donnée chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (Clcr < 10 ml/min), une surveillance particulière est recommandée chez ces patients (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique :

L'amisulpride étant faiblement métabolisé, une réduction de la posologie n'est pas nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques.

Mode d'administration :

Voie orale

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité connue à l'amisulpride ou à tout autre constituant du produit.
- Des accidents hypertensifs graves ont été signalés chez les porteurs de phéochromocytome avec des médicaments antidopaminergiques dont certains benzamides. Il est donc prudent de s'abstenir de prescrire ce produit chez les porteurs, connus ou suspectés, de phéochromocytome.
- Enfant de moins de 15 ans, en l'absence de donnée clinique.
- Allaitement.
- Tumeur prolactino-dépendante connue ou suspectée, par exemple adénome hypophysaire à prolactine et cancer du sein.
- En association avec :
 - o les dopaminergiques hors parkinson (cabergoline, quinagolide),
 - o le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine, la pipéraquline (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Syndrome malin des neuroleptiques potentiellement fatal : comme avec les autres neuroleptiques, la survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques potentiellement fatal (hyperthermie, rigidité musculaire, troubles neurovégétatifs, altération de la conscience, augmentation des CPK) est possible. En cas d'hyperthermie, en particulier avec des doses journalières élevées, tout traitement antipsychotique, dont l'amisulpride, doit être interrompu.

Allongement de l'intervalle QT : L'amisulpride 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, 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 QTc) : cf Effets indésirables.

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 < 55 battements/min,
- hypokaliémie,
- allongement congénital de l'intervalle QT,
- traitement en cours par un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée (< 55 battements/min), une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QTc : cf Contre-indications, Interactions.

Il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial des patients devant être traités au long cours 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 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.

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.

Thromboembolie veineuse : des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Étant donné que les patients traités par des 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 Zofrid et des mesures préventives doivent être prises le cas échéant (cf Effets indésirables).

Hyperglycémie/syndrome métabolique :

Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et de survenue ou d'exacerbation d'un diabète ont été rapportés chez des patients traités par certains antipsychotiques atypiques, dont l'amisulpride (cf Effets indésirables).

Les patients traités par Zofrid 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.

Convulsion : l'amisulpride peut diminuer le seuil épileptogène. Les patients ayant des antécédents de crises convulsives doivent donc être étroitement surveillés lors du traitement par Zofrid.

Populations spéciales : En raison de l'élimination rénale du produit, il est recommandé de réduire la posologie chez l'insuffisant rénal ou un autre traitement peut être envisagé. Il n'y a pas de donnée chez l'insuffisant rénal grave (cf Posologie et Mode d'administration).

Comme tout antipsychotique, l'amisulpride doit être utilisé avec une précaution particulière chez les sujets âgés, en raison d'un risque potentiel de sédation et d'hypotension. Une diminution de la dose chez les sujets âgés peut aussi être nécessaire en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Comme tout autre antidopaminergique, l'amisulpride doit être utilisé avec précaution chez les parkinsoniens, en raison d'un risque de détérioration de la maladie. L'amisulpride ne devra être utilisé que si le traitement neuroleptique est indispensable.

Syndrome de sevrage : des symptômes de sevrage ont été décrits après un arrêt brutal de doses élevées d'antipsychotiques. La survenue de mouvements involontaires (tels que akathisie, dystonie et dyskinésie) ont été rapportés avec l'amisulpride. Par conséquent, un arrêt progressif de l'amisulpride est conseillé.

Hyperprolactinémie : L'amisulpride peut augmenter les taux de prolactine (voir rubrique 4.8). Les patients ayant des antécédents d'hyperprolactinémie et/ou de tumeur potentiellement prolactinodépendante doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par amisulpride (voir rubrique 4.3).

Tumeur hypophysaire bénigne : L'amisulpride peut augmenter les taux de prolactine. Des cas de tumeurs bénignes hypophysaires tels que prolactinome ont été observés pendant un traitement par amisulpride (voir rubrique 4.8). En cas de taux très élevés de prolactine ou de signes cliniques de tumeur hypophysaire (tels que troubles du champ visuel et céphalées), une investigation par imagerie médicale doit être réalisée. Si le diagnostic de tumeur hypophysaire est confirmé, le traitement par amisulpride doit être arrêté (voir rubrique 4.3).

Autres : Des cas de leucopénie, neutropénie et agranulocytose ont été rapportés avec les antipsychotiques dont Zofrid. Des infections inexplicables ou de la fièvre inexplicable peuvent être révélateurs d'une leucopénie (cf Effets indésirables) et nécessiter la réalisation de bilans sanguins immédiats.

La prise de ce médicament est déconseillée en association avec l'alcool, les antiparkinsoniens dopaminergiques, les antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes, la méthadone, la lévodopa et d'autres neuroleptiques et médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (cf Interactions).

Liées aux excipients :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Médicaments sédatifs :

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déprimeurs 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 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 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, de l'hydroxychloroquine, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques.

Cependant, le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine et la piperazine ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.

Contre-indiquées :

Cf Contre-indications.

- Dopaminergiques, hors parkinson (cabergoline, quinagolide) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.
- Citalopram, escitalopram, dompéridone, hydroxyzine, piperazine: risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsade de pointes.
- Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramiprexole, rasagiline, ropinirole, rotigotine, selegiline, 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 »).

Déconseillées :

Cf Mises en garde et Précautions d'emploi.

- Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (**chloroquine**, 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, pramipexole, rasagiline, ropinirole, sélégiline) : 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, dronedarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), et autres médicaments tels que arsenieux, bépripil, cisapride, diphémanil, dolasétron IV, érythromycine IV, lévofloxacine, mizolastine, prucalopride, 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 pointes (chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Alcool : 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. Éviter 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 des doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.
- Méthadone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Oxybate de Sodium : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Hydroxychloroquine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anagrelide : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Azithromycine, ciprofloxacine, clarithromycine, lévofloxacine, norfloxacine, roxithromycine, : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. De plus, effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif). Surveillance clinique et électrocardiographique.
- Bradycardisants (notamment antiarythmiques de classe Ia, bêtabloquants, 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.
- Hypokaliémisants (diurétiques hypokaliémisants, 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.
- Ondansétron : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

A 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.
- Orlistat : Risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse :

Chez l'animal, l'amisulpride n'a pas montré de toxicité sur la reproduction. Une diminution de la fertilité liée aux effets pharmacologiques du médicament (effet dépendant de la prolactine) a été observée. Il n'a pas été mis en évidence d'effet tératogène de l'amisulpride.

En clinique, les données disponibles au cours de la grossesse sont limitées. En conséquence, la sécurité d'emploi de l'amisulpride pendant la grossesse n'a pas été établie. L'utilisation de l'amisulpride pendant la grossesse n'est pas recommandée sauf si les bénéfices attendus justifient les risques potentiels.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont Zofrid) 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 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. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

Allaitement :

En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est contre-indiqué.

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 attachés à l'emploi de ce médicament (cf Effets indésirables).

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 $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; très rare $< 1/10\ 000$; fréquence indéterminée (ne peut être estimée avec les données disponibles).

Données issues des études cliniques : les effets indésirables suivants ont été observés dans des études cliniques contrôlées. Parfois, il peut être difficile de différencier les événements indésirables des symptômes de la maladie sous-jacente.

Affections du système nerveux :

Très fréquent :

Des symptômes extrapyramidaux (tremblements, hypertonie, hypersalivation, akathisie, hypokinésie, dyskinésies) peuvent apparaître. Ces symptômes sont généralement modérés aux posologies optimales et partiellement réversibles, sans arrêt de Zofrid, avec un traitement antiparkinsoniens anticholinergique.

La fréquence des symptômes extrapyramidaux qui sont dose-dépendants est très faible chez les patients recevant des doses entre 50 et 300 mg/j dans le traitement des symptômes déficitaires prédominants.

Fréquent :

Une dystonie aiguë (torticolis spasmodique, crises oculogyres, trismus...) peut apparaître. Elle est réversible sans arrêt du traitement sous l'effet d'un antiparkinsonien anticholinergique.

Somnolence.

Peu fréquent :

Des dyskinésies tardives caractérisées par des mouvements involontaires de la langue et/ou du visage ont été rapportées, surtout après administration prolongée.

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

Des cas de crises convulsives.

Affections psychiatriques :

Fréquent : insomnie, anxiété, agitation, frigidité.

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : constipation, nausées, vomissements, sécheresse de la bouche.

Affections endocriniennes :

Fréquent : augmentation de la prolactinémie réversible à l'arrêt du traitement, pouvant entraîner au plan clinique : galactorrhée, aménorrhée, gynécomastie, tension mammaire, dysérection.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Peu fréquent : hyperglycémie (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Affections cardiaques :

Fréquent : hypotension.

Peu fréquent : bradycardie.

Investigations :

Fréquent : prise de poids.

Peu fréquent : élévations des enzymes hépatiques, principalement des transaminases.

Affections du système immunitaire :

Peu fréquent : réactions allergiques.

Les effets indésirables suivants ont été spontanément rapportés :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Fréquence indéterminée : leucopénie, neutropénie, et agranulocytose (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée

Hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie.

Hyponatrémie, Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH)

Affections psychiatriques :

Fréquence indéterminée

Confusion.

Affections du système nerveux :

Fréquence indéterminée : syndrome malin des neuroleptiques potentiellement fatal (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Affections oculaires :

Fréquence indéterminée

Vision trouble (voir rubrique 4.7)

Affections endocriniennes

Fréquence indéterminée

Tumeur hypophysaire bénigne tel que prolactinome (voir rubriques 4.3 et 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 (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Affections vasculaires :

Fréquence indéterminée : des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires, parfois fatales, ainsi que de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquence indéterminée : angio-oedème, urticaire.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence indéterminée

Ostéopénie, ostéoporose

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :

Fréquence indéterminée : syndrome de sevrage néonatal (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquence indéterminée

Congestion nasale.

4.9. Surdosage

A ce jour, les données concernant le surdosage aigu avec l'amisulpride 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 issues fatales ont été rapportées principalement lors d'association avec d'autres antipsychotiques.

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu à l'amisulpride. 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 Q.T.) qui sera poursuivie jusqu'à rétablissement du patient.
- En cas d'apparition de symptômes extrapyramidaux sévères, un traitement anticholinergique doit être administré.
- L'amisulpride étant faiblement dialysable, l'hémodialyse a un intérêt limité pour éliminer le produit.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Antipsychotique (code ATC : N05AL05).

L'amisulpride est un antipsychotique de la classe des benzamides substitués.

Son profil pharmacodynamique se caractérise par une affinité sélective et prédominante sur les récepteurs dopaminergiques D2 et D3 du système limbique. L'amisulpride n'a pas d'affinité pour les récepteurs sérotoninergiques et pour d'autres neurorécepteurs de type histaminique, cholinergique et adrénergique.

A fortes doses, dans les études effectuées chez l'animal, l'amisulpride bloque préférentiellement les neurones dopaminergiques du système mésolimbique comparé à ceux du système striatal. Cette affinité spécifique pourrait expliquer les effets antipsychotiques prédominants de l'amisulpride comparés à ses effets extrapyramidaux.

A faibles doses, l'amisulpride bloque préférentiellement les récepteurs présynaptiques dopaminergiques D2 et D3, ce qui pourrait expliquer son action sur les symptômes négatifs.

Dans une étude contrôlée en double aveugle versus halopéridol incluant 191 patients schizophrènes aigus, l'amisulpride a été associé à une amélioration de la symptomatologie négative secondaire significativement supérieure au comparateur.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Chez l'homme, l'amisulpride présente deux pics d'absorption : un premier atteint rapidement une heure après la prise et un second atteint trois ou quatre heures après l'administration.

Les taux plasmatiques correspondants sont respectivement de 39 ± 3 et 54 ± 4 ng/ml après l'administration d'une dose de 50 mg.

Le volume de distribution est de 5,8 l/kg. Le taux de fixation aux protéines est faible (16 %) et ne laisse pas envisager d'interactions médicamenteuses, au niveau de la fixation aux protéines plasmatiques. La biodisponibilité absolue est de 48 %.

L'amisulpride est faiblement métabolisé : deux métabolites inactifs ont été identifiés et représentent 4 % de la quantité totale éliminée.

Après administration répétée, l'amisulpride ne s'accumule pas et les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés.

La demi-vie d'élimination est d'environ 12 heures après une administration orale.

L'amisulpride est éliminée sous forme inchangée dans les urines. 50 % de la dose administrée par voie I.V. est éliminée dans les urines, principalement au cours des premières 24 heures (90 % de l'excrétion urinaire).

La clairance rénale est de l'ordre de 330 ml/min.

Un repas riche en glucides abaisse significativement l'AUC, le T_{max} et la C_{max} de l'amisulpride, tandis qu'un repas riche en graisses ne modifie pas ces paramètres, l'influence de ces résultats lors du traitement par amisulpride n'est pas connue.

Insuffisance hépatique

L'amisulpride étant faiblement métabolisé, une réduction de la posologie n'est pas nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques.

Insuffisance rénale

La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients insuffisants rénaux tandis que la clairance totale est réduite d'un facteur 2,5 à 3.

L'AUC de l'amisulpride est multipliée par 2 chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère et de presque 10 fois en cas d'insuffisance rénale modérée.

L'expérience est toutefois limitée et il n'existe pas de donnée disponible pour des doses supérieures à 50 mg.

L'amisulpride est faiblement dialysable.

Sujet âgé

Les données de pharmacocinétique disponibles chez le sujet âgé de plus de 65 ans montrent une augmentation de 10 à 30 % de C_{max}, T_{1/2} et AUC après une prise unique de 50 mg.

Aucune donnée n'est disponible après des prises répétées.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le profil toxicologique de l'amisulpride est dominé par les effets pharmacologiques de la molécule. Aucun organe cible ne semble être révélé par les études de toxicité après administration répétée. La molécule est dépourvue de pouvoir tératogène et génotoxique. Les études de cancérogénèse mettent en évidence des tumeurs hormonodépendantes chez les rongeurs. Elles sont sans pertinence clinique chez l'homme.

Une diminution de la fertilité liée aux propriétés pharmacologiques du produit (effets médiés par la prolactine) a été observée chez l'animal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Carboxyméthylamidon sodique, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, hypromellose, stéarate de magnésium, sepifilm blanc 752

6.2. Incompatibilités

<Sans objet>

6.3. Durée de conservation

24 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

PVC transparent / aluminium

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières

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

Laboratoires PHARMAGHREB

Z.I. ARIANA AÉROPORT

BP7 – 1080 CEDEX TUNIS - TUNISIE

TEL : 00 (216) 71.940.300

FAX : 00 (216) 71.940.309

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

9013923

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

Date d'obtention d'AMM : 21/02/2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

21/02/2017

11. DOSIMETRIE

<Sans objet.>

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

<Sans objet.>

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I (tableau A)