

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Amisulpride EG 50 mg comprimés  
Amisulpride EG 100 mg comprimés  
Amisulpride EG 200 mg comprimés  
Amisulpride EG 400 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Amisulpride 50 mg  
Amisulpride 100 mg  
Amisulpride 200 mg  
Pour un comprimé.

Amisulpride 400 mg  
Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire: lactose.  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

#### **50 mg**

Comprimé.  
Comprimé blanc, rond, aplati, doté d'une barre de cassure.  
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

#### **100 mg**

Comprimé.  
Comprimé blanc, rond, aplati, doté d'une barre de cassure.  
Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

#### **200 mg**

Comprimé.  
Comprimé blanc, rond, aplati, doté d'une barre de cassure.  
Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

#### **400 mg**

Comprimé pelliculé.  
Couleur blanc à blanc cassé, ovale, doté d'une barre de cassure.  
Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la schizophrénie.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

De manière générale:

- si la posologie quotidienne est  $\leq 400$  mg, le traitement doit s'administrer sous la forme d'une dose quotidienne unique;
- les posologies supérieures à 400 mg doivent être administrées en 2 prises quotidiennes.

### Épisodes psychotiques aigus

Le traitement doit être instauré par voie IM pendant plusieurs jours, à une dose quotidienne maximale de 400 mg, puis on passera à l'administration orale.

La posologie orale recommandée varie entre 400 et 800 mg/jour. La posologie maximale ne doit pas dépasser 1200 mg/jour. La sécurité de doses supérieures à 1 200 mg/jour n'a pas été évaluée de façon approfondie. Par conséquent, de telles doses ne doivent pas être utilisées.

La posologie doit ensuite être maintenue ou ajustée en fonction de la réponse individuelle du patient.

Dans tous les cas, le traitement d'entretien doit être déterminé sur une base individuelle en utilisant la plus faible dose efficace.

### Épisodes négatifs prédominants

La posologie quotidienne recommandée est comprise entre 50 et 300 mg. Les posologies doivent être ajustées sur une base individuelle. La posologie quotidienne optimale de l'ordre de 100 mg.

### Enfants et adolescents

L'efficacité et la sécurité d'amisulpride de l'âge de la puberté jusqu'à 18 ans n'ont pas été établies. Les données disponibles sur l'utilisation d'amisulpride chez les adolescents atteints de schizophrénie sont limitées. L'amisulpride ne doit donc pas être utilisé chez les adolescents entre le début de la puberté et l'âge de 18 ans. Étant donné que sa sécurité n'a pas été établie, l'utilisation de l'amisulpride est contre-indiquée chez les enfants et les adolescents de moins de 15 ans (voir rubrique 4.3).

### Patients âgés

La sécurité de l'amisulpride a été étudiée chez un nombre limité de patients âgés. La prudence est de rigueur lorsque l'amisulpride est utilisé dans cette population, en raison d'un risque potentiel d'hypotension et de sédation. Par ailleurs, une réduction de la posologie peut s'avérer nécessaire en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

### Insuffisance rénale

L'amisulpride étant éliminé par voie rénale, il convient de réduire la posologie de moitié chez les patients insuffisants rénaux présentant une clairance de la créatinine ( $CL_{CR}$ ) comprise entre 30 à 60 ml/min. et de la réduire d'un tiers chez les patients présentant une  $CL_{CR}$  comprise entre 10 et 30 ml/min.

Aucune donnée n'étant disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ( $CL_{CR} < 10$  ml/min), une surveillance particulière est requise chez ces patients (voir rubrique 4.4).

### Insuffisance hépatique

L'amisulpride étant faiblement métabolisé, aucune réduction de la posologie n'est requise chez les patients insuffisants hépatiques.

## **4.3 Contre-indications**

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants:

- Hypersensibilité à l'amisulpride ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
- Des crises hypertensives graves ont été rapportées chez des patients atteints d'un phéochromocytome traités par agents antidopaminergiques, incluant certains benzamides. Par conséquent, par souci de prudence, on ne prescrira pas ce médicament à des patients présentant un phéochromocytome connu ou suspecté;
- enfants âgés de moins de 15 ans, en l'absence de données cliniques;
- allaitement;
- tumeurs prolactino-dépendantes connues ou suspectées (p. ex. prolactinome hypophysaire ou cancer du sein);

- en association avec:
  - des agents dopaminergiques non antiparkinsoniens (carbégoline, quinagolide);
  - citalopram, escitalopram, dompéridone, hydroxyzine, pipéraquline (voir rubrique 4.5).

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

##### Syndrome malin des neuroleptiques; potentiellement fatal

Comme avec d'autres neuroleptiques, il existe un risque de développer un syndrome malin des neuroleptiques potentiellement fatal (hyperthermie, rigidité musculaire, troubles neurovégétatifs, altération de la conscience et élévation du taux de CPK). En cas d'hyperthermie, en particulier en cas de prise de doses quotidiennes élevées, tous les médicaments antipsychotiques, dont l'amisulpride, doivent être interrompus.

##### Allongement de l'intervalle QT

L'amisulpride induit un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. Connu pour potentialiser le risque d'arythmies ventriculaires graves telles que torsades de pointe; cet effet est intensifié par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie ou d'un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT (association avec un médicament induisant un allongement de l'intervalle QTc) (voir rubrique 4.8).

Avant toute administration et lorsque l'état clinique du patient le permet, il est donc nécessaire d'exclure les facteurs suivants, qui sont susceptibles de favoriser la survenue de ce trouble du rythme:

- bradycardie inférieure à 55 bpm,
- hypokaliémie,
- allongement congénital de l'intervalle QT,
- traitement en cours par un médicament susceptible d'induire une bradycardie marquée (< 55 bpm), une hypokaliémie, une diminution de la conduction intracardiaque ou un allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Chez les patients qui doivent suivre un traitement neuroleptique au long cours, il est recommandé de réaliser un ECG lors de l'évaluation initiale.

##### Accident vasculaire cérébral

Au cours des études cliniques randomisées et contrôlées par placebo menées dans une population de patients âgés atteints de démence et traités par certains antipsychotiques atypiques, on a observé une augmentation d'un facteur 3 du risque d'événements cérébrovasculaires, par rapport au placebo. Le mécanisme sous-jacent à cette augmentation de risque n'est pas connu. Une augmentation du risque avec d'autres antipsychotiques ou dans d'autres populations de patients ne peut pas être exclue. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

##### Patients âgés atteints de démence

Les patients âgés présentant un état psychotique associé à une démence et traités par des antipsychotiques présentent un risque accru de décès.

Les analyses de 17 études contrôlées par placebo (d'une durée moyenne de 10 semaines) dont la majorité des patients prenaient des antipsychotiques atypiques, montrent un risque de décès jusqu'à 1,6 à 1,7 plus élevé chez les patients qui reçoivent des médicaments que chez ceux qui reçoivent un placebo.

A la fin d'un traitement d'une durée moyenne de 10 semaines, le taux de décès chez les patients traités par des médicaments était d'environ 4,5 %, contre 2,6 % dans le groupe placebo.

Même si les causes de décès enregistrés dans les essais cliniques menés avec des antipsychotiques atypiques étaient variées, la plupart de ces décès semblaient être soit de nature cardiovasculaire (p. ex. insuffisance cardiaque, mort subite), soit de nature infectieuse (p. ex. pneumonie).

Les études épidémiologiques suggèrent que, comme avec les antipsychotiques atypiques, les traitements par antipsychotiques typiques pourraient accroître la mortalité.

Quant à savoir dans quelle mesure la mortalité accrue relevée dans les études épidémiologiques peut être imputée aux antipsychotiques plutôt qu'aux caractéristiques des patients, aucune réponse claire n'a été apportée à ce sujet.

#### Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été signalés avec des médicaments antipsychotiques. Étant donné que les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis pour la TEV, il convient d'identifier tous les facteurs de risque éventuels de TEV avant et pendant le traitement par Amisulpride EG, et d'adopter des mesures préventives si nécessaire (voir rubrique 4.8).

#### Hyperglycémie/syndrome métabolique

Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et d'apparition ou d'aggravation d'un diabète ont été rapportés chez des patients traités par certains antipsychotiques atypiques, dont l'amisulpride (voir rubrique 4.8).

Les patients traités par Amisulpride EG 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 qui présentent des facteurs de risque de diabète.

#### Crises d'épilepsie

L'amisulpride peut abaisser le seuil épileptogène. Par conséquent, les patients ayant des antécédents de crises d'épilepsie doivent faire l'objet d'une surveillance étroite au cours du traitement par Amisulpride EG.

#### Populations particulières

Ce médicament étant éliminé par voie rénale, la dose sera réduite ou un autre traitement sera envisagé chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2). Aucune donnée n'étant disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

Comme avec tout médicament antipsychotique, l'utilisation d'amisulpride se fera avec une prudence particulière chez les patients âgés en raison d'un risque potentiel de sédation et d'hypotension. Une diminution de la posologie peut également être requise chez les patients âgés du fait de la présence d'une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Comme avec les autres agents antidopaminergiques, l'amisulpride doit également être prescrit avec prudence chez les patients parkinsoniens, car ce médicament peut entraîner une aggravation de la maladie. L'amisulpride ne sera utilisé que dans les cas où un traitement neuroleptique ne peut être évité.

#### Syndrome de sevrage

Des symptômes de sevrage, incluant des nausées, des vomissements et des insomnies, ont été décrits après l'arrêt brutal du traitement par des doses élevées d'antipsychotiques. Une réapparition des symptômes psychotiques est également possible, et des cas de troubles du mouvement involontaire ont été rapportés (notamment acathésie, dystonie et dyskinésie) avec l'amisulpride. Il est donc recommandé d'arrêter le traitement par amisulpride de façon progressive.

#### Hyperprolactinémie

L'amisulpride peut provoquer une augmentation des taux de prolactine (voir rubrique 4.8). Les patients ayant des antécédents d'hyperprolactinémie et/ou de tumeurs potentiellement prolactino-dépendantes doivent être surveillés étroitement pendant le traitement par amisulpride (voir rubrique 4.3).

### Tumeur bénigne de l'hypophyse

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

### Autres

Des cas de leucopénie, neutropénie et agranulocytose ont été rapportés avec des antipsychotiques, y compris Amisulpride EG. Des cas inexpliqués d'infections ou de fièvre peuvent être révélateurs d'une leucopénie (voir rubrique 4.8) et nécessiter un bilan hématologique immédiat.

L'utilisation de ce médicament est déconseillée en association avec l'alcool, les agents dopaminergiques antiparkinsoniens, les antiparasitaires susceptibles d'induire des torsades de pointes, la méthadone, la lévodopa et d'autres neuroleptiques et médicaments pouvant entraîner des torsades de pointes, l'oxybate de sodium et l'hydroxychloroquine (voir rubrique 4.5).

### En rapport avec des excipients

Ce médicament contient du lactose. ce médicament est contre-indiqué 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 importe de tenir compte du fait que les effets déprimeurs du système nerveux central induits par divers médicaments peuvent s'additionner et par conséquent réduire la vigilance. Ces médicaments incluent: dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), agents hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide.

### Médicaments susceptibles d'induire des torsades de pointes

Ce type d'arythmie cardiaque grave peut être induit par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (voir médicaments hypokaliémisants) est un facteur favorisant, de même qu'une bradycardie (voir médicaments induisant une bradycardie) ou un allongement préexistant – congénital ou acquis – de l'intervalle QT.

Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont principalement des antiarythmiques de classe Ia et III, ainsi que certains neuroleptiques.

D'autres médicaments n'appartenant pas à ces classes sont également impliqués.

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

En règle générale, l'administration concomitante de deux médicaments inducteurs de torsades de pointes est contre-indiquée.

Toutefois certains de ces médicaments font exception à cette règle en raison de leur caractère indispensable et ne sont déconseillés qu'en association avec d'autres médicaments torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, de l'hydroxychloroquine, de médicaments antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques.

Cependant, le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine et la pipéraquline ne comptent pas parmi les exceptions et sont contre-indiqués avec tous les médicaments inducteurs de torsades de pointe.

#### Associations contre-indiquées

Agents dopaminergiques non antiparkinsoniens (cabergoline, quinagolide).

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

Citalopram, escitalopram, dompéridone, hydroxyzine, pipéraquline

Risque accru d'arythmies ventriculaires, en particulier de torsades de pointes.

#### Associations déconseillées

Agents antiparasitaires susceptibles d'induire des torsades de pointes (chloroquine, halofantrine, luméfántrine, pentamidine).

Risque accru d'arythmies ventriculaires, en particulier de torsades de pointes.

Arrêtez l'un des deux traitements dans la mesure du possible.

Si l'association ne peut être évitée, un contrôle préalable de l'intervalle QT et une surveillance de l'ECG sont de rigueur.

Agents dopaminergiques antiparkinsoniens (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramiprexole, rasagiline, ropinirole, rotigotine, sélégiline, tolcapone).

Antagonisme réciproque de l'agent dopaminergique et des neuroleptiques.

L'agent dopaminergique peut déclencher des troubles psychotiques ou les aggraver. Lorsqu'un patient parkinsonien sous agent dopaminergique a besoin d'un traitement neuroleptique, l'agent dopaminergique doit être diminué progressivement jusqu'à l'arrêt complet (un retrait brutal expose le patient à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).

D'autres médicaments susceptibles d'induire des torsades de pointes sont: antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dronédarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), et autres médicaments tels que trioxyde d'arsenic, diphémanil, dolasétron IV, érythromycine IV, lévofloxacine, méquitazine, mizolastine, prucalopride, vincamine IV, moxifloxacine, spiramycine IV, torémifène, vandétanib

Risque accru d'arythmies ventriculaires, en particulier de torsades de pointes.

Autres neuroleptiques susceptibles d'induire des torsades de pointes (chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupenthixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol)

Risque accru d'arythmies ventriculaires, en particulier de torsades de pointes.

#### Alcool (boisson ou excipient)

Augmentation 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.

#### Lévodopa

Antagonisme réciproque des effets entre la lévodopa et les neuroleptiques.

Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.

#### Méthadone

Risque accru d'arythmies ventriculaires, en particulier de torsades de pointes.

#### Oxybate de sodium

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

### Hydroxychloroquine

Risque accru d'arythmies ventriculaires, en particulier de torsades de pointes.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

#### Anagrélide

Risque accru d'arythmies ventriculaires, en particulier de torsades de pointes.

Surveillance des paramètres cliniques et de l'ECG pendant la période d'association.

Azithromycine, ciprofloxacine, clarithromycine, lévofloxacine, norfloxacine, roxithromycine

Risque accru d'arythmies ventriculaires, en particulier de torsades de pointes.

Surveillance des paramètres cliniques et de l'ECG pendant la période d'association.

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

Risque accru d'arythmies ventriculaires, en particulier de torsades de pointes.

De plus, effet vasodilatateur et risque d'hypotension, surtout orthostatique (effet additif).

Surveillance des paramètres cliniques et de l'ECG.

Médicaments induisant une bradycardie (en particulier antiarythmiques de classe Ia, bêtabloquants, certains antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, médicaments digitaliques, pilocarpine, anticholinestérasiques)

Risque accru d'arythmies ventriculaires, en particulier de torsades de pointes.

Surveillance des paramètres cliniques et de l'ECG.

Médicaments hypokaliémiant (diurétiques hypokaliémiant utilisés seuls ou en association, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide et amphotéricine B par voie IV)

Risque accru d'arythmies ventriculaires, en particulier de torsades de pointes.

Corriger toute hypokaliémie préexistante avant d'administrer le médicament et appliquer une surveillance des paramètres cliniques et électrolytiques ainsi que de l'ECG.

#### Lithium

Risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques et d'une intoxication au lithium. Surveillance régulière des paramètres cliniques et de laboratoire, en particulier au début de l'association.

#### Ondansétron

Risque accru d'arythmies ventriculaires, en particulier de torsades de pointes.

Surveillance des paramètres cliniques et de l'ECG pendant la période d'association.

Associations à prendre en compte

Autres médicaments sédatifs

Augmentation 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 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Chez l'animal; l'amisulpride n'a pas montré de toxicité sur la reproduction. Une baisse de la fertilité liée aux propriétés pharmacologiques du médicament (effet prolactino-dépendant) a été observée. Aucun effet tératogène de l'amisulpride n'a été observé.

On dispose de données cliniques très limitées concernant l'exposition chez la femme enceinte. Par conséquent, la sécurité de l'amisulpride chez la femme enceinte n'a pas été établie. L'utilisation d'amisulpride n'est pas recommandée pendant la grossesse, à moins que les bénéfices ne justifient les risques potentiels.

Les nouveau-nés exposés à des antipsychotiques, y compris Amisulpride EG, au cours du troisième trimestre de la grossesse, sont susceptibles de développer des effets indésirables, y compris des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage. La sévérité de ces symptômes et leur durée de persistance après l'accouchement sont variables. Les réactions suivantes ont été rapportées: agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire et difficultés à s'alimenter. Les nouveau-nés doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite.

#### Allaitement

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

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

Les personnes qui conduisent un véhicule et qui manipulent des machines doivent être informées du risque de somnolence et de vision trouble associé à l'utilisation de ce médicament de ce médicament (voir rubrique.8).

#### **4.8 Effets indésirables**

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

Données issues des essais cliniques: les effets indésirables suivants ont été observée dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. Il faut noter que dans certaines circonstances, il peut être difficile de distinguer les effets indésirables des symptômes de la maladie sous-jacente.

#### Affections du système nerveux

Très fréquent

Des symptômes extrapyramidaux peuvent survenir (tremblements, hypertonie, sialorrhée, acathisie, hypokinésie, dyskinésie). Aux doses optimales, ces symptômes sont généralement de gravité modérée et partiellement réversibles lors de l'administration d'un médicament antiparkinsonien anticholinergique, sans qu'il ne soit nécessaire d'arrêter Amisulpride EG.

L'incidence des symptômes extrapyramidaux dose-dépendants reste très faible chez les patients qui reçoivent des doses comprises entre 50 et 300 mg/jour pour le traitement de symptômes principalement négatifs.

Fréquent

Une dystonie aiguë peut survenir (torticolis spasmodique, crise oculogyre, trismus). Elle est réversible en cas de traitement par un médicament antiparkinsonien anticholinergique, sans qu'il ne soit nécessaire d'arrêter l'amisulpride.

Somnolence.

Peu fréquent

Des cas de dyskinésie tardive, caractérisée par des mouvements involontaires de la langue et/ou du visage, ont été rapportés, en particulier après une administration prolongée.

Les médicaments antiparkinsoniens anticholinergiques ne sont pas efficaces ou peuvent même aggraver les symptômes.

Cas de crises d'épilepsie.

**Affections psychiatriques**

Fréquent

Insomnies, anxiété, agitation, frigidité.

**Affections gastro-intestinales**

Fréquent

Constipation, nausées, vomissements, sécheresse buccale.

**Affections endocriniennes**

Fréquent

Augmentation des concentrations plasmatiques de prolactine, réversible à l'arrêt du traitement. L'hyperprolactinémie peut provoquer une galactorrhée, une aménorrhée, une gynécomastie, une douleur mammaire et des troubles de l'érection.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Peu fréquent

Hyperglycémie (voir rubrique 4.4.)

**Affections cardiaques**

Fréquent

Hypotension.

Peu fréquent

Bradycardie.

**Investigations**

Fréquent

Prise de poids.

Peu fréquent

Elévation des enzymes hépatiques, principalement des transaminases.

**Affections du système immunitaire**

Peu fréquent

Réactions allergiques.

**DONNÉES POST-COMMERCIALISATION**

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans le cadre de déclarations spontanées:

**Affections hématologiques et du système lymphatique**

Fréquence indéterminée

Leucopénie, neutropénie et agranulocytose (voir rubrique 4.4).

**Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Fréquence indéterminée

Hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie.

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

**Affections psychiatriques**

Fréquence indéterminée

Confusion.

**Affections du système nerveux**

Fréquence indéterminée

Syndrome malin des neuroleptiques, potentiellement fatal (voir rubrique 4.4).

### **Affections oculaires**

Fréquence indéterminée  
Vision floue (voir rubrique 4.7).

### **Affections endocriniennes**

Fréquence indéterminée  
Tumeurs bénignes de l'hypophyse, telles qu'un prolactinome (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### **Affections cardiaques**

Fréquence indéterminée  
Allongement de l'intervalle QT, arythmies ventriculaires telles que torsade de pointe, tachycardie ventriculaire, pouvant entraîner une fibrillation ventriculaire ou un arrêt cardiaque, mort subite (voir rubrique 4.4).

### **Affections vasculaires**

Fréquence indéterminée  
Des cas de thromboembolie veineuse, y compris des cas d'embolie pulmonaire, parfois fatals, et des cas de thrombose veineuse profonde, ont été rapportés avec des médicaments antipsychotiques (voir rubrique 4.4).

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

Fréquence indéterminée  
Angio-œdème, urticaire.

### **Affections musculo-squelettiques et systémiques**

Fréquence indéterminée  
Ostéopénie, ostéoporose.

### **Affections gravidiques, puerpérales et périnatales**

Fréquence indéterminée  
Syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir rubrique 4.6)

### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Fréquence indéterminée  
Congestion nasale

### **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 site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be).

## **4.9 Surdosage**

Les données relatives au surdosage aigu d'amisulpride sont limitées à ce jour. Les signes et symptômes rapportés résultaient généralement d'un renforcement des effets pharmacologiques connus du médicament, entraînant les effets cliniques suivants: somnolence, sédation, coma, hypotension et symptômes extrapyramidaux. Des issues fatales ont été rapportées, le plus souvent lors de combinaisons avec d'autres agents psychotropes.

Il n'y a pas d'antidote spécifique connu à l'amisulpride. Dans le cas d'un surdosage aigu, il faut envisager la possibilité que le patient a ingéré plusieurs médicaments et instaurer les mesures appropriées:

- surveillance étroite des fonctions vitales.
- Surveillance cardiaque continue (risque d'allongement de l'intervalle QT), à poursuivre jusqu'au rétablissement du patient.
- Si des symptômes extrapyramidaux sévères se produisent, l'administration d'agents anticholinergiques s'impose.

- L'amisulpride étant faiblement dialysé, l'hémodialyse ne présente qu'une utilité limitée pour éliminer le médicament.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: ANTIPSYCHOTIQUE, code ATC: N05AL05.

L'amisulpride est un antipsychotique qui appartient à la classe des benzamides substitués.

Son profil pharmacodynamique se caractérise par une affinité sélective et prédominante pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3 du système limbique. L'amisulpride ne possède aucune affinité pour les neurorécepteurs sérotoninergiques ou pour d'autres types de récepteurs (histaminergiques, cholinergiques et adrénnergiques).

Dans les études effectuées chez l'animal, administré à doses élevées, l'amisulpride bloque préférentiellement les récepteurs dopaminergiques du système mésolimbique, plutôt que ceux du striatum. Cette affinité sélective peut expliquer la prédominance des effets antipsychotiques de l'amisulpride sur ses effets extrapyramidaux.

A faibles doses, l'amisulpride bloque préférentiellement les récepteurs pré-synaptiques D2/D3, ce qui peut expliquer son effet sur les symptômes négatifs.

Dans une étude en double aveugle contrôlée, évaluant l'amisulpride vs l'halopéridol, incluant 191 patients atteints de schizophrénie aiguë, l'amisulpride a été associé à une amélioration significativement plus importante des symptômes négatifs que le comparateur.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez l'homme, l'amisulpride produit deux pics d'absorption: le premier est atteint rapidement (une heure après l'administration), le second entre 3 et 4 heures après l'administration.

Les concentrations plasmatiques respectives sont de  $39 \pm 3$  et de  $54 \pm 4$  ng/ml après l'administration d'une dose de 50 mg.

Le volume de distribution est de 5,8 l/kg. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est faible (16 %) et ne suggère pas l'existence d'interactions médicamenteuse liées à cette liaison. La biodisponibilité absolue est de 48 %.

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

Il n'y a aucune accumulation d'amisulpride et sa pharmacocinétique demeure inchangée après l'administration de doses répétées.

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

L'amisulpride est éliminé dans l'urine sous forme inchangée. Cinquante pour cent (50 %) d'une dose intraveineuse sont excrétés dans les urines, principalement au cours des premières 24 heures (représente 90 % de l'excrétion urinaire).

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

Un repas riche en glucides a réduit de façon significative l'ASC, le  $T_{max}$  et la  $C_{max}$  d'amisulpride, mais aucune modification n'a été observée après un repas riche en lipides. On ignore l'impact de ces observations sur le traitement par amisulpride.

### **Insuffisance hépatique**

L'amisulpride étant faiblement métabolisé, aucune réduction de la posologie n'est requise chez les patients insuffisants hépatiques.

### **Insuffisance rénale**

La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale; mais la clairance systémique est réduite d'un facteur 2,5 à 3.

L'ASC d'amisulpride est doublée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, et augmente quasi d'un facteur 10 en cas d'insuffisance rénale modérée.

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

L'amisulpride est faiblement dialysé.

#### Patients âgés

Les données pharmacocinétiques disponibles chez les patients âgés (> 65 ans) mettent en évidence une augmentation de 10 à 30 % de la  $C_{max}$ , de la  $T_{1/2}$  et de l'ASC après une dose orale unique de 50 mg.

Aucune donnée n'est disponible après une administration répétée.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Le profil toxicologique de l'amisulpride est dominé par les effets pharmacologiques du médicament. Aucun organe cible n'a été identifié par les études de toxicité après une administration répétée. Le médicament ne présente aucun potentiel tératogène ou génotoxique.

Les études de cancérogénèse mettent en évidence des tumeurs hormono-dépendantes chez les rongeurs. Ces observations ne sont pas cliniquement pertinentes chez l'homme.

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### **50 mg**

Amidon de maïs, méthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

#### **100 mg & 200 mg**

Amidon de maïs, lactose monohydraté, méthylcellulose (E461), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium (E572).

#### **400 mg**

Noyau: lactose monohydraté, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline, méthylcellulose (E461), stéarate de magnésium (E572).  
Pelliculage: EUDRAGIT E100, talc, dioxyde de titane (E171), stéarate de magnésium, macrogol 6000.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

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

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

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

**50 mg**

12, 30, 60 ou 150 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**100 mg, 200 mg & 400 mg**

30, 60 ou 150 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières.

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

Eurogenerics SA  
Esplanade Heysel b22  
B-1020 Bruxelles

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

|  |            |
|--|------------|
| Amisulpride EG 50 mg comprimés             | : BE283071 |
| Amisulpride EG 100 mg comprimés            | : BE283096 |
| Amisulpride EG 200 mg comprimés            | : BE283114 |
| Amisulpride EG 400 mg comprimés pelliculés | : BE283132 |

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

Date de première autorisation: 10 avril 2006

## **10. DATE D'APPROBATION / DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte: 11/2017.

Date de mise à jour du texte: 12/2017.