

ANNEXE I
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

DOGMATIL 50 mg, gélule.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

SULPIRIDE..... 50,00 mg
Pour une gélule
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.
- Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) chez l'enfant de plus de 6 ans notamment dans le cadre des syndromes autistiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie orale.

La posologie minimale efficace sera toujours recherchée. Si l'état clinique du patient le permet, le traitement sera instauré à dose faible, puis augmenté progressivement par paliers.

Chez l'adulte :

- Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles :
La posologie journalière est de 50 à 150 mg pendant 4 semaines au maximum.

Chez l'enfant de plus de 6 ans :

- Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) notamment dans le cadre des syndromes autistiques :
La posologie journalière est de 5 à 10 mg/kg.

Chez l'enfant, la forme solution buvable est mieux adaptée.

4.3 Contre-indications

Ce médicament est CONTRE-INDIQUE dans les cas suivants:

- hypersensibilité au sulpiride ou à l'un des autres constituants du produit,
- tumeurs prolactino dépendantes (par exemple adénome hypophysaire à prolactine et cancer du sein),
- phéochromocytome, connu ou suspecté,
- en association avec la méquitazine, les dopaminergiques, hors parkinson (cabergoline, quinagolide, rotigotine) , le citalopram et l'escitalopram (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Mises en garde spéciales

- Syndrome malin des neuroleptiques potentiellement fatal: en cas d'hyperthermie inexpliquée, il est impératif de suspendre le traitement, car ce signe peut être l'un des éléments du syndrome malin

décrit avec les neuroleptiques (pâleur, hyperthermie, troubles végétatifs, altération de la conscience, rigidité musculaire).

Les signes de dysfonctionnement végétatif, tels que sudation et instabilité artérielle, peuvent précéder l'apparition de l'hyperthermie et constituer, par conséquent, des signes d'appel précoces. Bien que cet effet des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosyncrasique, certains facteurs de risque semblent y prédisposer, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales.

- Allongement de l'intervalle QT: le sulpiride prolonge de façon dose-dépendante l'intervalle QT. Cet effet, connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire grave notamment à type de torsades de pointe, est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QT) (voir rubrique 4.8)

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

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

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

Accident vasculaire cérébral

Dans des études cliniques randomisées *versus* placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, il a été observé un risque 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 thromboembolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Les patients traités par des antipsychotiques présentant souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tout facteur de risque potentiel de TEV doit être identifié avant et pendant le traitement par DOGMATIL et des mesures préventives doivent être mises en œuvre (voir rubrique 4.8).

La prise de ce médicament est déconseillée en association avec l'alcool, la lévodopa, les antiparkinsoniens dopaminergiques, les antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes, la méthadone, d'autres neuroleptiques et médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (voir rubrique 4.5).

Il est nécessaire de tenir compte du risque d'apparition de dyskinésies tardives, même avec de faibles doses, notamment chez le sujet âgé.

Chez l'enfant, l'efficacité et la tolérance n'ayant pas été complètement étudiées, des précautions devront être prises lors de l'utilisation du sulpiride (voir rubrique 4.2). Du fait du retentissement cognitif, un examen clinique annuel évaluant les capacités d'apprentissage est recommandé. La posologie sera régulièrement adaptée en fonction de l'état clinique de l'enfant.

La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant avant 6 ans car elle peut entraîner une fausse -route.

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).

Précautions d'emploi

Les patients diabétiques et les patients ayant des facteurs de risque de diabète, et qui débutent un traitement par sulpiride, doivent faire l'objet d'une surveillance glycémique appropriée.

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

En cas d'insuffisance rénale, réduire la posologie et renforcer la surveillance, en cas d'insuffisance rénale grave, il est recommandé de prescrire des cures discontinues.

La surveillance du traitement par sulpiride doit être renforcée:

- chez les sujets épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épiléptogène, des cas de convulsion ont été rapportés chez des patients traités par sulpiride (voir rubrique 4.8),
- chez le sujet âgé présentant une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, à la sédation, et aux effets extrapyramidaux.

Des cas de leucopénie, neutropénie et agranulocytose ont été rapportés avec les antipsychotiques dont DOGMATIL. Des infections inexplicées ou de la fièvre inexplicée peuvent être révélateurs d'une leucopénie (voir rubrique 4.8) et nécessiter la réalisation de bilans sanguins immédiats.

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

+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de 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 dolasetron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuses sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois, la méthadone, ainsi que certaines sous-classes, font exception à cette règle:

- des antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine, pentamidine) sont seulement déconseillés avec les autres torsadogènes;

- les neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes sont également déconseillés, et non contre-indiqués, avec les autres torsadogènes.

Associations contre-indiquées (Voir rubrique 4.3)

+ Dopaminergiques hors parkinson (cabergoline, quinagolide, rotigotine)

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

+ Méquitazine

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

+ Citalopram, escitalopram

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

Associations déconseillées (Voir rubrique 4.4)

+ Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (halofantrine, luméfántrine, 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 monitoré.

+ Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramiprexole, rasagiline, ropinirole, selegiline)

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 pointe: antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dronedarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), et autres médicaments tels que arsenieux, bépridil, cisapride, diphémanil, dolasetron IV, érythromycine IV, lévofloxacin, mizolastine, prucalopride, vincamine IV, moxifloxacin, spiramycine IV, toremifène.

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

+ Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointe (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupenthixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sultopride, tiapride, zuclopenthicol)

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

+ Consommation d'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.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Lévodopa

Antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques.

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

+ Méthadone

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Azithromycine

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

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

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

+ Bradycardisants (notamment antiarythmiques de classe Ia, bêta-bloquants, 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 ECG.

+ Clarithromycine

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

+ Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide et amphotéricine B par voie IV).

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

Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et ECG.

+ 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.

+ Roxithromycine

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

+ Sucralfate

Diminution de l'absorption digestive du sulpiride.

Prendre le sucralfate à distance du sulpiride (plus de 2 heures, si possible).

+ Topiques gastro-intestinaux, anti-acides et charbon

Diminution de l'absorption digestive du sulpiride. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance du sulpiride (plus de 2 heures, si possible).

Associations à 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.

+ Antihypertenseurs

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Bêta-bloquants (sauf esmolol, sotalol)

(Pour les bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque, voir aussi Associations faisant l'objet de précaution d'emploi)

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

+ Dérivés nitrés et apparentés:

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse.

L'analyse des grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif particulier du sulpiride.

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

L'utilisation du sulpiride est envisageable quel que soit le terme de la grossesse.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont DOGMATIL) 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 terme 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

L'allaitement est déconseillé pendant le traitement en raison du passage du sulpiride dans le lait maternel

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 (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Affections du système nerveux:

- dyskinésies précoces (torticolis spasmodique, crises oculogyres, trismus) cédant à l'administration d'un antiparkinsonien anticholinergique,
- syndrome extrapyramidal:
 - akinétique avec ou sans hypertonie, et cédant partiellement aux antiparkinsoniens anticholinergiques,
 - hyperkineto-hypertonique, excito-moteur,
 - akathisie,
- des dyskinésies tardives, caractérisées par des mouvements rythmiques et involontaires principalement de la langue et/ou du visage, ont été observées comme avec tous les neuroleptiques au cours de cures prolongées: les antiparkinsoniens anticholinergiques sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation,
- sédation ou somnolence,
- convulsion. (voir rubrique 4.4).
- Syndrome malin des neuroleptiques potentiellement fatal (voir rubrique 4.4).

Affections endocriniennes

- hyperprolactinémie transitoire et réversible à l'arrêt du traitement pouvant entraîner aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie, impuissance ou frigidité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition:

- prise de poids.

Affections cardiaques:

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

Affections vasculaires

- hypotension orthostatique,
- des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires ainsi que de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques - fréquence inconnue (voir rubrique 4.4).

Affections hépatobiliaires:

- augmentation des enzymes hépatiques.

Affections de la peau ou du tissu sous-cutané

- éruption maculo-papuleuse.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence indéterminée

- Leucopénie, neutropénie et agranulocytose (voir rubrique 4.4)

Affection gravidiques, puerpérales et périnatales

Fréquence indéterminée :

- syndrome de sevrage néonatal (voir rubrique 4.6).

4.9 Surdosage

L'expérience avec le sulpiride en cas de surdosage est limitée. Des dyskinésies avec torticolis spasmodique, protrusion de la langue et trismus peuvent apparaître.

Certains patients peuvent développer un syndrome parkinsonien pouvant mettre en jeu le pronostic vital, voire un coma.

Le sulpiride est partiellement éliminé par hémodialyse.

Il n'existe pas d'antidote spécifique au sulpiride.

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

Si un syndrome extrapyramidal sévère apparaît, administrer un anticholinergique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

ANTIPSYCHOTIQUE NEUROLEPTIQUE

BENZAMIDE , Code ATC : N05AL01

Le sulpiride interfère dans les transmissions nerveuses dopaminergiques cérébrales et exerce, aux faibles posologies, une action activante simulant un effet dopaminomimétique. Aux doses plus élevées, le sulpiride a également une action antiproductive.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

* Administré par voie orale, le pic plasmatique de sulpiride est obtenu en 3 à 6 heures ; il est de 0,25 mg/l après administration d'une gélule de 50 mg.

La biodisponibilité des formes orales est de 25 à 35 %, avec une forte variabilité inter-individuelle.

La cinétique du sulpiride reste linéaire après administration à des doses variant de 50 à 300 mg.

* Le sulpiride diffuse rapidement dans les tissus : le volume apparent de distribution à l'équilibre est de 0,94 l/kg.

Le taux de fixation protéique est d'environ 40 %.

Le sulpiride diffuse faiblement dans le lait maternel et passe la barrière placentaire.

* Le sulpiride est faiblement métabolisé chez l'homme.

* L'excrétion du sulpiride est essentiellement rénale, par filtration glomérulaire. La clairance totale est de 126 ml/mn. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 7 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose, méthylcellulose, talc, stéarate de magnésium.
Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

20, 30, 50, 100 ou 300 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium).

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières

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

sanofi-aventis France
1-13 boulevard Romain Rolland
75014 Paris

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

326 729.3 : 20 gélules sous plaquette thermoformée (PVC-Aluminium)
303 289.7 : 30 gélules sous plaquette thermoformée (PVC-Aluminium)
322 027.4 : 50 gélules sous plaquette thermoformée (PVC-Aluminium)
326 683.3 : 100 gélules sous plaquette thermoformée (PVC-Aluminium)
550 126.7 : 300 gélules sous plaquette thermoformée (PVC-Aluminium)

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

01 octobre 2010.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

21 mai 2013

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.