

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SOLIAN 400 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Amisulpride..... 400 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de la schizophrénie.

4.2. Posologie et mode d'administration

De façon générale :

- . si la dose quotidienne est \leq 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 la 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/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, sa tolérance n'ayant pas été établie (voir rubrique 4.3).

Personne âgée

La tolérance de l'amisulpride a été étudiée chez un nombre limité de personnes âgées. L'amisulpride devra être utilisé avec une précaution particulière dans cette population en raison du risque d'hypotension et de sédation. Une diminution de la dose peut aussi être nécessaire en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

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 (Cl_{CR}) 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 données chez les patients présentant une insuffisance rénale grave ($Cl_{CR} < 10$ ml/min), une surveillance particulière est recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

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

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉ dans les cas suivants :

- 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.
- Enfants 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 le citalopram, l'escitalopram, les dopaminergiques hors parkinson (cabergoline, quinagolide) (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) (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 QTc (voir rubriques 4.3 et 4.5).

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 thromboembolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Etant 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 SOLIAN et des mesures préventives doivent être prises le cas échéant (voir rubrique 4.8).

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 (voir rubrique 4.8).

Les patients traités par SOLIAN 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 épiléptogène. Les patients ayant des antécédents de crises convulsives doivent donc être étroitement surveillés lors du traitement par SOLIAN.

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 (voir rubrique 4.2). Il n'y a pas de données chez l'insuffisant rénal grave (voir rubrique 4.2).

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 incluant des nausées, des vomissements et une insomnie ont été décrits après un arrêt brutal de doses élevées d'antipsychotiques. Une réapparition des symptômes psychotiques peut également survenir et 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.

Autres

Des cas de leucopénie, neutropénie et agranulocytose ont été rapportées avec les antipsychotiques dont SOLIAN. Des infections inexplicables ou de la fièvre inexplicable peuvent être révélateurs d'une leucopénie (voir rubrique 4.8) 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 levodopa et d'autres neuroleptiques et médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (voir rubrique 4.5).

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 déresseurs 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. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.

Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse 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)

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

- **Citalopram, escitalopram**

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

Associations déconseillées (Voir rubrique 4.4)

- **Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (halofantrine, luméfantrine, pentamidine)**

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

Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements.

Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

- **Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramipexole, rasagiline, ropinirole, rotigotine, 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 pointe : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dronedarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), et autres médicaments tels que arsénieux, bépridil, cisapride, diphémanil, dolasetron IV, dompéridone, érythromycine IV, lévofloxacine, méquitazine, mizolastine, prucalopride, vincamine IV, moxifloxacine, spiramycine IV, toremifene, vandétanib**

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

- **Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointe (chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupenthixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol)**

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

- **Alcool (boisson ou excipient)**

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances.

L'amisulpride peut augmenter les effets centraux de l'alcool.

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.

- **Levodopa**

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 pointe.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- **Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine**

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 pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique.

- **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 électrocardiographique.

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

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

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

- **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.

Associations à prendre en compte

- **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 précautions d'emploi)

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

- **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.

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

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

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 SOLIAN) au cours du troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque d'évènements 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

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 (voir rubrique 4.8).

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 $\geq 1/10000$, $<1/1000$; très rare $<1/10\ 000$, fréquence non connue (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, dyskinésie) peuvent apparaître. Ces symptômes sont généralement modérés aux posologies optimales et partiellement réversibles, sans arrêt de SOLIAN, avec un traitement antiparkinsonien 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 anti-parkinsonien 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 (voir rubrique 4.4)

Affections cardiaques

Fréquent

Hypotension

Peu fréquent

Bradycardie

Investigations

Fréquent

Prise de poids

Peu fréquent

Elévations des enzymes hépatiques, principalement des transaminases

Affections du système immunitaire

Peu fréquent

Réactions allergiques.

Expérience depuis la mise sur le marché

Les effets indésirables suivants ont été spontanément rapportés :

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence indéterminée

Leucopénie, neutropénie et agranulocytose (voir rubrique 4.4).

Affections du système nerveux

Fréquence indéterminée

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

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 (voir rubrique 4.4).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée

Angio-œdème, urticaire

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales

Fréquence indéterminée

Syndrome de sevrage néonatal (voir rubrique 4.6).

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'associations 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 QT) 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. PROPRIÉTÉS 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 méso-limbique comparé à ceux du système striatal. Cette affinité spécifique pourrait expliquer les effets anti-psychotiques prédominants de l'amisulpride comparés à ses effets extra-pyramidaux.

A faibles doses, l'amisulpride bloque préférentiellement les récepteurs présynaptiques dopaminergiques D₂/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.

La demi-vie d'élimination est d'environ 8 heures après administration sous forme injectable.

L'amisulpride est éliminé sous forme inchangée dans les urines. 50 % de la dose administrée par voie IV 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 Tmax et la Cmax 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 données disponibles 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 Cmax, T1/2 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 cancérogenèse 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Carboxyméthylamidon sodique (type A), lactose monohydraté, cellulose microcristalline, hypromellose, stéarate de magnésium, SEPIFILM blanc 752 (hypromellose, cellulose microcristalline, polyoxyl 40 stéarate, dioxyde de titane).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30, 80 ou 150 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

SANOFI-AVENTIS FRANCE
1-13 BOULEVARD ROMAIN ROLLAND
75014 PARIS

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

- 348 748-0 : 30 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).
- 351 207-7 : 80 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
- 561 313-8: 150 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Janvier 2014.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.