

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AMISULPRIDE OHRE PHARMA 100 mg/mL, solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est l'amisulpride.

Chaque mL de solution buvable contient 100 mg d'amisulpride.

Excipient à effet notoire :

Chaque mL de solution buvable contient 1,2 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (E218).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

Solution limpide jaune pâle avec une odeur de caramel.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

AMISULPRIDE OHRE PHARMA est indiqué dans le traitement des troubles schizophréniques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Recommandation générale : AMISULPRIDE OHRE PHARMA peut être administré une fois par jour à des doses orales allant jusqu'à 400 mg, une dose plus élevée doit être divisée en 2 doses distinctes.

Pour les épisodes psychotiques aigus : Des doses orales comprises entre 4mL/jour (400mg/jour) et 8mL/jour (800 mg/jour) sont recommandées. Dans certains cas, la dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 12 mL/jour (1200 mg/jour). Les doses supérieures à 12 mL/jour (1200 mg/jour) par jour n'ont pas été évaluées en termes de sécurité et ne devraient donc pas être utilisées. Aucun ajustement posologique spécifique n'est requis lors de l'initiation du traitement par Amisulpride. Les doses doivent être ajustées en fonction de la réponse individuelle.

Le traitement d'entretien doit être établi individuellement avec la plus petite dose efficace.

Pour les patients présentant des symptômes négatifs prédominants : Des doses orales comprises entre 0,5 mL/jour (50 mg/jour) et 3 mL/jour (300 mg/jour) sont recommandées. Les doses doivent être ajustées individuellement.

La dose minimale efficace doit être utilisée.

Patients âgés de plus de 65 ans

La sécurité de l'amisulpride a été étudiée chez un nombre limité de personnes âgées. L'amisulpride doit être utilisée avec une précaution particulière en raison d'un risque possible d'hypotension et de sédation. Dans le cas d'une insuffisance rénale, une réduction de la posologie peut également être nécessaire.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de l'amisulpride chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Il y a peu de données disponibles sur l'utilisation de l'amisulpride chez les adolescents dans la schizophrénie. Par conséquent, l'utilisation d'amisulpride chez les adolescents de 15 à 18 ans

n'est pas recommandée ; l'amisulpride est contre-indiquée chez les enfants et les adolescents de moins de 15 ans, sa tolérance n'ayant pas été établie (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

L'amisulpride est éliminé par voie rénale. En cas d'insuffisance rénale, la dose doit être réduite de moitié chez les patients dont la clairance de la créatinine (ClCr) est comprise entre 30-60 mL/min et réduite au tiers chez les patients ayant une clairance de la créatinine entre 10-30 mL/min. En l'absence de données chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (ClCr < 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.

Mode d'administration

Voie orale uniquement.

La solution orale doit être absorbée avec une boisson liquide ne contenant pas d'alcool.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Tumeur prolactine-dépendante concomitantes (par exemple prolactinome de la glande pituitaire ou cancer du sein) (voir rubrique 4.4 and 4.8)
- Phéochromocytome
- Enfants de moins de 15 ans
- Association avec
 - les dopaminergiques hors parkinson (cabergoline, quinagolide)
 - le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine, la piperazine (voir rubrique 4.5)

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Syndrome malin des neuroleptiques

Comme avec les autres neuroleptiques, la survenue d'un Syndrome Malin des Neuroleptiques, une complication potentiellement létale caractérisée par une hyperthermie, une rigidité musculaire, des troubles neurovégétatifs, une altération de la conscience et une augmentation des CPK peut survenir. En cas d'hyperthermie, en particulier avec des doses journalières élevées, tout traitement antipsychotique, y compris l'amisulpride doit être interrompu.

Hyperglycémie

Des hyperglycémies ont été rapportées chez des patients traités avec des agents antipsychotiques atypiques, y compris l'amisulpride. Par conséquent, un suivi glycémique approprié devra être mis en place pour les patients ayant un diagnostic établi de diabète de type II ou présentant des facteurs de risque pour le diabète et qui prennent de l'amisulpride.

Insuffisance rénale

L'amisulpride est éliminé par voie rénale. En cas d'insuffisance rénale, la dose devra être réduite ou un traitement discontinu pourra être envisagé (voir rubrique 4.2).

Epilepsie

L'amisulpride peut abaisser le seuil épileptogène. Par conséquent, les patients ayant des antécédents d'épilepsie doivent être étroitement surveillés au cours du traitement par l'Amisulpride.

Patients âgés

Chez les patients âgés, l'amisulpride, comme d'autres neuroleptiques, doit être utilisée avec prudence en raison d'un risque possible d'hypotension et de sédation. Dans le cas d'une insuffisance rénale, une réduction de la posologie peut également être nécessaire.

Maladie de Parkinson

Comme avec d'autres agents anti-dopaminergiques, la prescription d'amisulpride devra s'effectuer avec prudence chez les patients atteints de la maladie de Parkinson car elle peut entraîner une aggravation de la maladie. AMISULPRIDE OHRE PHARMA ne devra être utilisé que si le traitement neuroleptique ne peut être évité.

Syndrome de sevrage

Des symptômes aigus de sevrage tels que des nausées, vomissements et insomnies ont été décrits suite à l'arrêt brusque de médicaments antipsychotiques à de fortes doses. Une récurrence des symptômes psychotiques peut également se produire, l'apparition de troubles de mouvements involontaires (tels que akathisie, dystonie et dyskinésie) ont été rapportés. Par conséquent, l'arrêt progressif d'amisulpride est conseillé (voir rubrique 4.8).

Allongement de l'intervalle QT

La prudence est recommandée lorsque l'amisulpride est prescrit chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires connues, ou en présence d'un allongement congénital de l'intervalle QT, l'utilisation concomitante d'antipsychotiques doit être évitée.

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, avec un QT long congénital (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. 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. L'amisulpride 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. 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 l'amisulpride, et des mesures préventives doivent être mises en œuvre.

Cancer du sein

L'amisulpride peut augmenter les taux de prolactine. Par conséquent, la prudence s'impose et les patients présentant des antécédents familiaux de cancer du sein doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par l'amisulpride.

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 l'amisulpride doit être arrêté (voir rubrique 4.3).

Hépatotoxicité

Une toxicité hépatique sévère a été rapportée avec l'utilisation de l'amisulpride. Les patients doivent être informés de la nécessité de signaler immédiatement à un médecin les signes tels que l'asthénie, l'anorexie, les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales ou l'ictère. Des investigations comprenant un examen clinique et une évaluation biologique de la fonction hépatique doivent être entreprises immédiatement (voir rubrique 4.8)

Troubles vasculaires et du système lymphatique

Des leucopénies, des neutropénies et des agranulocytoses ont été rapportés suite à des traitements avec des antipsychotiques, dont l'amisulpride. Des infections inexplicables ou de la fièvre peuvent être la preuve d'une dyscrasie sanguine (voir rubrique 4.8), et exige une investigation hématologique immédiate.

Autres

L'Amisulpride 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, l'oxybate de sodium et l'hydroxychloroquine (voir rubrique 4.5).

Précautions liées aux excipients

Parahydroxybenzoate de méthyle (E218) : Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) qui peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Sodium : Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 12 mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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 dépressifs 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 notamment les anti-arythmiques et les médicaments induisant une hypokaliémie (voir médicaments hypokaliémisants). L'hypokaliémie est un facteur favorisant les torsades de pointes, de même que la bradycardie induite par les médicaments (voir médicaments bradycardisants) ou un allongement

préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis. Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont notamment des anti-arythmiques 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 intraveineuses sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament susceptible de donner des torsades de pointes avec d'autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes 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 médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes. Il s'agit de la méthadone, de l'hydroxychloroquine, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfántrine, pentamidine) et des neuroleptiques. Cependant, le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine et la piperazine sont contre-indiqués avec tous les susceptibles de donner des torsades de pointes.

Associations contre-indiquées

+ Dopaminergiques, hors parkinson (cabergoline, quinagolide)

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

+ Association avec le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine, la piperazine

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

Associations déconseillées

+ Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (chloroquine, 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 monitorée.

+ Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramipexole, 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 »).

+ Autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : anti-arythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dronedarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), et autres médicaments tels qu'arsénieux, diphémanil, dolasétron IV, érythromycine IV, lévofloxacine, méquitazine, mizolastine, prucalopride, vincamine IV, moxifloxacine, spiramycine IV, toremifène, vandétanib

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, pipampénone, pipotiazine, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol)

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

+ Alcool (boisson ou excipient)

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

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse 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 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 dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Hydroxychloroquine

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

Associations faisant l'objet de 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.

+ Bêta-bloquants 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, bêta-bloquants, certains anti-arythmiques 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.

+ Médicaments 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.

+ Ondansétron

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

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

Associations à prendre en compte

+ Autres médicaments sédatifs

Majoration de la dépression centrale.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse 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

Les données sur l'utilisation de l'amisulpride chez la femme enceinte sont limitées. La sécurité de l'emploi de l'amisulpride au cours de la grossesse n'a pas été établie.

L'amisulpride traverse le placenta. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la fonction de reproduction (voir rubrique 5.3). L'utilisation de l'amisulpride n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace, sauf si les bénéfices attendus justifient les risques potentiels encourus.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont AMISULPRIDE OHRE PHARMA) 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 (voir rubrique 4.8). 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'amisulpride est excrété dans le lait maternel en quantité assez importante, dépassant dans certains cas la valeur acceptée de 10% de la posologie ajustée en fonction du poids de la mère, mais les concentrations dans le sang chez les nourrissons nourris au sein n'ont pas été évaluées. Les informations sur les effets de l'amisulpride chez les nouveau-nés / nourrissons sont insuffisantes. Il faut décider d'interrompre l'allaitement ou de ne pas prendre de l'amisulpride en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme

Fertilité

Une diminution de la fertilité liée aux effets pharmacologiques du médicament (effet dépendant de la prolactine) a été observée chez les animaux traités.

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 et de vision trouble attachés à l'utilisation 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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée avec les données disponibles).

Données des essais cliniques

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques contrôlés. Il est à noter qu'il est parfois difficile de différencier les effets indésirables des symptômes sous-jacents de la maladie.

| Classe de système d'organes MedDRA | Fréquence | Effets indésirables du médicament |
|------------------------------------|----------------|--|
| Troubles du système nerveux | Très fréquents | Des symptômes extrapyramidaux peuvent apparaître : tremblements, hypertonie, hypokinésie, hypersalivation, akathisie, dyskinésie. Ces symptômes sont généralement modérés aux posologies optimales et partiellement réversibles, sans arrêt d'amisulpride, 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/jour dans le traitement des symptômes négatifs prédominants. |
| | Fréquent | Une dystonie aiguë (torticollis spasmodique, crises oculogyres, trismus...) peut apparaître. Elle est réversible sans arrêt de |

| Classe de système d'organes MedDRA | Fréquence | Effets indésirables du médicament |
|--|--------------|--|
| | | l'amisulpride avec un traitement 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. Crises convulsives. |
| Troubles psychiatriques | Fréquent | Insomnie, anxiété, agitation, dysfonction orgasmique. |
| Troubles gastro-intestinaux | Fréquent | Constipation, nausées, vomissements, sécheresse de la bouche. |
| Troubles endocriniens | Fréquent | L'amisulpride provoque une augmentation des taux plasmatiques de prolactine, laquelle est réversible à l'arrêt du traitement. Ceci pouvant entraîner une galactorrhée, une aménorrhée, une gynécomastie, des douleurs au niveau des seins et un dysfonctionnement érectile. |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Peu fréquent | Hyperglycémie (voir rubrique 4.4). |
| Troubles cardiaques | Fréquent | Hypotension |
| | Peu fréquent | Bradycardie |
| Investigations | Fréquent | Prise de poids |
| | Peu fréquent | Elévations des enzymes hépatiques, principalement des transaminases. |
| Troubles du système immunitaire | Peu fréquent | Réactions allergiques |

Données après la mise sur le marché

De plus, des cas d'effets indésirables suivants ont été signalés uniquement par notifications spontanées :

| Classe de système d'organes MedDRA | Fréquence | Effets indésirables du médicament |
|---|--------------|---|
| Troubles hématologiques et du système lymphatique | Peu fréquent | Leucopénie, neutropénie (voir rubrique 4.4) |
| | Rare | Agranulocytose |
| Troubles endocriniens | Rare | Tumeur bénigne de l'hypophyse telle que le prolactinome (voir rubriques 4.3 et 4.4) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Peu fréquent | Hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie |
| | Rare | Hyponatrémie, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) |
| Troubles psychiatriques | Peu fréquent | Confusion |

| Classe de système d'organes MedDRA | Fréquence | Effets indésirables du médicament |
|---|------------------------|---|
| Troubles du système nerveux | Rare | Syndrome malin des neuroleptiques (voir rubrique 4.4), qui est une complication potentiellement fatale |
| | Fréquence indéterminée | Syndrome des jambes sans repos |
| Troubles oculaires | Fréquent | Vision trouble (voir rubrique 4.7) |
| Troubles cardiaques | Rare | Allongement de l'intervalle QT et arythmies ventriculaires telles que torsades de pointe, tachycardie ventriculaire, pouvant entraîner une fibrillation ventriculaire ou un arrêt cardiaque, mort subite (voir rubrique 4.4). |
| Troubles vasculaires | Fréquence indéterminée | Des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires, parfois fatales et de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques. |
| | Peu fréquent | Augmentation de la pression artérielle |
| Troubles de la peau et du tissu sous-cutané | Rare | Angioœdème, urticaire |
| | Fréquence indéterminée | Réaction de photosensibilité |
| Troubles musculo-squelettiques et systémiques | Peu fréquent | Ostéopénie, ostéoporose |
| Troubles gravidiques, puerpéralité et périnatales | Fréquence indéterminée | Syndrome de sevrage néonatal (voir rubrique 4.6) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | Peu fréquent | Congestion nasale |
| | Peu fréquent | Pneumonie d'inhalation (principalement en association avec les autres antipsychotiques et les médicaments déprimeurs du système nerveux central) |
| Troubles hépatobiliaires | Peu fréquent | Lésion hépatocellulaire |
| Troubles du rein et des voies urinaires | Peu fréquent | Rétention urinaire |

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 système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Les données concernant le surdosage avec l'amisulpride sont limitées. Une exagération des effets pharmacologiques du médicament a été signalée. Ceux-ci incluent la somnolence, la sédation, le coma, l'hypotension et les symptômes extrapyramidaux. Des issues fatales ont été rapportées principalement lors d'association avec d'autres agents psychotropes.

En cas de surdosage aigu, l'hypothèse d'une prise de multiples médicaments doit être envisagée.

Comme l'amisulpride est faiblement dialysable, l'hémodialyse ne doit pas être utilisée pour éliminer le produit.

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu à l'amisulpride.

Des mesures de soutien appropriées doivent par conséquent être mises en œuvre avec une surveillance étroite des fonctions vitales, incluant une surveillance cardiaque continue sous monitoring en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT jusqu'au rétablissement du patient.

En cas d'apparition de symptômes extrapyramidaux sévères, un traitement anticholinergique doit être administré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIPSYCHOTIQUES, code ATC : N05AL05.

L'amisulpride se lie de façon sélective et avec une forte affinité aux sous-types de récepteurs dopaminergiques D₂/D₃ humains, alors qu'il est dépourvu d'affinité pour les sous-types de récepteurs D₁, D₄ et D₅.

Contrairement aux neuroleptiques classiques et atypiques, l'amisulpride ne présente aucune affinité pour les récepteurs sérotoninergiques, adrénnergiques, histaminiques H₁ et cholinergiques. De plus, l'amisulpride ne se lie pas aux sites sigma.

Lors d'études animales, à fortes doses, l'amisulpride bloque préférentiellement les récepteurs de la dopamine de la structure limbique comparés à ceux du système striatal.

A faibles doses, il bloque préférentiellement les récepteurs présynaptiques dopaminergiques D₂/D₃, en déclenchant une libération de dopamine responsable de ses effets désinhibiteurs.

Ce profil pharmacologique explique l'efficacité clinique de l'amisulpride dans les symptômes négatifs et positifs de la schizophrénie.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Chez l'homme, l'amisulpride présente deux pics d'absorption : un premier atteint rapidement une heure après la prise et un second atteint 3 et 4 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. La biodisponibilité absolue est de 48 %.

Un repas riche en glucides (contenant 68% de liquides) diminue significativement l'ASC, le T_{max} et la C_{max} de l'Amisulpride, mais aucun changement n'est observé après un repas riche en graisses. Cependant, la pertinence de ces résultats dans l'utilisation clinique de routine n'est pas connue.

Distribution

Le volume de distribution est de 5,8 L/kg, la liaison aux protéines plasmatiques est faible (16 %) et on ne connaît pas d'interactions médicamenteuses.

Biotransformation

L'amisulpride est faiblement métabolisé : deux métabolites inactifs représentant environ 4 % de la dose, ont été identifiés. Il n'y a pas d'accumulation de l'Amisulpride et les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés après l'administration de doses répétées.

Élimination

L'amisulpride est éliminée sous forme inchangée dans les urines. 50 % de la dose administrée par voie I.V. est éliminée dans les urines, dont 90 % sont éliminés au cours des premières 24 heures. La clairance rénale est de l'ordre de 20L/h ou 330 mL/min. La demi-vie d'élimination de l'amisulpride est d'environ 12 heures après une administration orale.

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'ASC 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 (voir rubrique 4.2). L'expérience est toutefois limitée et il n'existe pas de donnée disponible pour des doses supérieures à 50 mg.

L'amisulpride est très faiblement dialysable.

Sujet âgé

Les données de pharmacocinétique chez le sujet âgé (> 65 ans) sont limitées et montrent une augmentation de 10 à 30 % de C_{max} , $T_{1/2}$ et ASC après une prise orale unique de 50 mg. Aucune donnée n'est disponible après des prises répétées.

5.3. Données de sécurité préclinique

L'évaluation globale du profil de tolérance de l'amisulpride indique que l'amisulpride est dépourvu de risque général, spécifique à un organe, tératogène, mutagène ou cancérigène. Les modifications observées chez le rat et le chien à des doses inférieures à la dose maximale tolérée sont liées aux propriétés pharmacologiques ou dépourvues de signification toxicologique majeure dans ces conditions. Comparativement aux doses maximales recommandées chez l'homme, les doses maximales tolérées sont 2 à 7 fois supérieures respectivement chez le rat (200 mg/kg/jour) et chez le chien (120 mg/kg/jour) en termes d'ASC. Aucun risque cancérigène, pertinent pour l'homme, n'a été identifié chez le rat à des doses allant jusqu'à 1,5 à 4,5 fois l'ASC attendue chez l'homme.

Une étude de cancérogénèse chez la souris (120 mg/kg/jour) et des études de reproduction (160, 300 et 500 mg/kg/jour respectivement chez le rat, le lapin et la souris) ont été effectuées. L'exposition des animaux à l'Amisulpride dans ces dernières études, n'a pas été évaluée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Saccharine sodique

Gluconate de sodium

Glucono-delta-lactone

Acide hydrochlorique concentré

Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)

Arôme caramel [contient du propylène glycol (E1520)]

Eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

24 mois

Jeter 60 jours après la première ouverture.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon : Flacon en verre brun de type III Ph. Eur..

Fermeture : Bouchon avec fermeture sécurité enfant, bouchon inviolable en plastique (polyéthylène/polypropylène) avec revêtement en EPE.

Dispositif de mesure: seringue pour administration orale de 5 mL, graduée tous les 0,5 mL

Conditionnement: 60 mL.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

OHRE PHARMA

1 RUE DES URSULINES

37000 TOURS

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

- 34009 302 076 4 2 : 60 mL en flacon (verre) + seringue pour administration orale (graduée tous les 0,5 mL).

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

26/05/2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/08/2020

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I