

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**AMISULPRIDE VIATRIS 100 mg, comprimé sécable**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé sécable contient 100 mg d'amisulpride.

Excipients à effet notoire : chaque comprimé contient 32,56 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

Comprimé rond blanc gravé « AMI » et « 100 » de part et d'autre de la barre de sécabilité sur une face, et « G » sur l'autre face, de 7,5 mm de diamètre.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

AMISULPRIDE VIATRIS 100 mg, comprimé sécable est indiqué pour le traitement des troubles schizophréniques aigus et chroniques avec :

- symptômes positifs (tels que idées délirantes, hallucinations, troubles de la pensée, hostilité, comportement soupçonneux), et/ou
- symptômes négatifs (syndrome déficitaire) tels qu'éroussement des affects, retrait émotionnel et social.

Ceci inclut les patients chez qui les symptômes négatifs sont prédominants.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie recommandée

##### **Symptômes positifs**

Lors d'épisodes psychotiques aigus, la posologie recommandée est de 400 mg à 800 mg/jour.

Dans certains cas individuels, la dose journalière peut être augmentée jusqu'à 1 200 mg/jour.

Des doses supérieures à 1 200 mg/jour n'ont pas fait l'objet d'évaluations approfondies en termes de sécurité et ne doivent pas être utilisées.

Il n'y pas d'ajustement posologique particulier recommandé lors de l'initiation du traitement. La posologie devra être adaptée en fonction de la réponse individuelle.

Chez les patients présentant des épisodes mixtes avec symptômes positifs et négatifs, les doses devront être ajustées afin de contrôler de façon optimale les symptômes positifs.

Par la suite, la dose d'entretien sera adaptée individuellement afin d'obtenir la dose minimale efficace.

### **Episodes négatifs prédominants (syndrome déficitaire)**

La posologie recommandée est de 50 à 300 mg/jour. Les posologies seront adaptées individuellement.

AMISULPRIDE VIATRIS 100 mg, comprimé sécable peut être administré quotidiennement en une seule prise jusqu'à une dose de 300 mg, les doses plus élevées doivent être administrées en deux prises.

La dose minimale efficace devra être utilisée.

## **Populations particulières**

### Patients âgés de plus de 65 ans

Le traitement des patients âgés n'est pas recommandé. La sécurité de l'amisulpride a été examinée chez un nombre limité de patients âgés. En cas de nécessité absolue de traitement par l'amisulpride, une précaution particulière est requise en raison du risque d'hypotension ou de sédation. Une réduction de la posologie peut aussi être requise en raison d'une insuffisance rénale.

### Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de l'amisulpride chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Il n'existe que des données limitées sur l'utilisation de l'amisulpride chez les adolescents schizophrènes. En conséquence, l'amisulpride ne devra pas être utilisé chez l'adolescent de 15 à 18 ans jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles. En cas de nécessité absolue, le traitement chez l'adolescent doit être initié et suivi par un praticien ayant une expérience confirmée dans le traitement de la schizophrénie dans cette tranche d'âge. L'utilisation de l'amisulpride est contre-indiquée chez les enfants et les adolescents de moins de 15 ans (voir rubrique 4.3).

### Insuffisance rénale

L'amisulpride est éliminé par voie rénale. En cas d'insuffisance rénale, la dose devra être réduite de moitié chez les patients dont la clairance de la créatinine ( $CR_{CL}$ ) 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 ( $CR_{CL} < 10$  ml/min), l'amisulpride ne doit pas être utilisé chez ces patients (voir rubrique 4.4).

### Insuffisance hépatique

L'amisulpride étant faiblement métabolisé, une réduction de la posologie n'est pas nécessaire.

### Durée du traitement

Les données d'essais cliniques contrôlés disponibles couvrent une période d'un an. La durée du traitement devra être déterminée par le praticien.

Afin d'éviter les syndromes de sevrage, le traitement devra être diminué progressivement (voir rubrique 4.4).

Pour les posologies non adaptées avec ce dosage, d'autres dosages de ce médicament sont disponibles.

### **Mode d'administration**

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés en entier ou divisés en deux, avec une quantité suffisante de liquide.

AMISULPRIDE VIATRIS 100 mg, comprimé sécable peut être administré indépendamment des repas.

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Présence concomitante d'une tumeur dépendante à la prolactine (par exemple prolactinome de la glande hypophyse ou cancer du sein).
- Phéochromocytome.
- Enfants et adolescents de moins de 15 ans (voir rubrique 4.2).
- En association avec la lévodopa (voir rubrique 4.5).
- En association avec les médicaments suivants qui peuvent induire une torsade de pointe (voir rubrique 4.5) :
  - Anti-arythmiques de classe Ia comme la quinidine et le disopyramide.
  - Anti-arythmiques de classe III comme l'amiodarone et le sotalol.
  - D'autres médicaments comme le bépridil, le cisapride, le sultopride, la thioridazine, la méthadone, l'érythromycine (par voie intraveineuse), la vincamine (par voie intraveineuse), l'halofantrine, la pentamidine, la sparfloxacine, les antifongiques azolés.

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

Une toxicité hépatique sévère a été rapportée avec l'utilisation d'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).

Comme avec les autres neuroleptiques, un syndrome malin des neuroleptiques (SMN) peut survenir. Cette affection se caractérise par une forte fièvre, une rigidité musculaire, un dysfonctionnement autonome, une altération de la conscience, une rhabdomyolyse et des valeurs élevées de créatinine phosphokinase (CPK), et elle est potentiellement mortelle. Si un patient développe des signes et symptômes évoquant un SMN ou présente une hyperthermie inexpliquée, en particulier à des doses quotidiennes élevées, tout traitement antipsychotique, dont l'amisulpride, doit être interrompu.

Une rhabdomyolyse a également été observée chez des patients sans syndrome malin des neuroleptiques.

Comme tout autre agent antidopaminergique, l'amisulpride doit être prescrit avec précaution chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, en raison d'un risque de détérioration de la maladie. L'amisulpride ne devra être utilisé que si le traitement neuroleptique ne peut être évité.

#### Allongement de l'intervalle QT

L'amisulpride prolonge de façon dose-dépendante l'intervalle QT (voir rubrique 4.8). Cet effet est connu pour potentialiser le risque de survenue d'arythmie ventriculaire grave telle que les torsades de pointe. Avant toute administration, et lorsque la situation clinique du patient le permet, il est recommandé d'exclure les facteurs suivants pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme :

- bradycardie inférieure à 55 battements par minute (bpm),
- maladie cardiaque ou antécédents familiaux de mort subite ou d'allongement de l'intervalle QT,
- déséquilibre des électrolytes, en particulier une hypokaliémie,
- allongement congénital de l'intervalle QT.
- traitement en cours avec un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée (< 55 bpm), une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, ou un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).

Il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial de tous les patients devant être traités, spécialement chez les patients âgés et les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de maladie cardiaque ou des anomalies à l'examen cardiaque initial. Pendant le traitement, la nécessité d'effectuer un ECG de contrôle (par exemple lors d'une augmentation de dose) doit être évaluée de façon individuelle. La dose d'amisulpride doit être diminuée si l'intervalle QT est allongé, et doit être interrompue si l'intervalle QTc est supérieur à 500 ms.

Un contrôle périodique des électrolytes est recommandé en particulier si le patient prend des diurétiques ou en cas de maladie intercurrente.

L'usage concomitant d'antipsychotiques doit être évité (voir rubrique 4.5).

#### Accident vasculaire cérébral

Des essais cliniques randomisés versus placebo réalisés chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, ont permis d'observer un risque 3 fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral. Le mécanisme de cette élévation du risque est inconnu. Une élévation du risque avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres populations de patients ne peut être exclue. Amisulpride doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

#### Patients âgés atteints de démence

Les patients âgés souffrant de psychose associée à une démence et traités par antipsychotiques ont un risque de mortalité augmenté. 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. Au cours d'un essai contrôlé d'une durée typique de 10 semaines, le taux 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 observationnelles suggèrent que, comme avec les antipsychotiques atypiques, le traitement avec les antipsychotiques classiques peut augmenter la mortalité.

On ne sait pas clairement dans quelle mesure l'augmentation du taux de mortalité relevée dans les études observationnelles peut être attribuée aux antipsychotiques ou à certaines caractéristiques propres aux patients.

#### Thrombo-embolie veineuse

Des cas de thrombo-embolie veineuse (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Étant donné que les patients traités par des antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque possibles de survenue de TEV doivent être identifiés avant et au cours du traitement par AMISULPRIDE VIATRIS 100 mg, comprimé sécable et des mesures préventives doivent être prises.

#### Cancer du sein

L'amisulpride peut augmenter les taux de prolactine. Dès lors, la prudence est de mise et les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein doivent être étroitement suivis lors du traitement par l'amisulpride.

Des cas d'hyperglycémie ont été rapportés chez des patients traités par des antipsychotiques atypiques, incluant l'amisulpride ; en conséquence, les patients ayant fait l'objet d'un diagnostic confirmé de diabète sucré ou présentant des facteurs de risque de diabète, qui débutent un traitement par amisulpride, doivent faire l'objet d'une surveillance glycémique appropriée.

L'amisulpride peut diminuer le seuil épiléptogène. Ainsi, les patients ayant des antécédents de crises convulsives doivent être étroitement surveillés lors du traitement par l'amisulpride.

L'amisulpride est éliminé par voie rénale. En cas d'insuffisance rénale, la dose devra être diminuée ou un traitement par intermittence devra être considéré (voir rubrique 4.2).

Chez les patients âgés, l'amisulpride, comme les autres neuroleptiques, doit être utilisé avec une précaution particulière en raison du risque d'hypotension et de sédation. Une diminution de la dose peut aussi être nécessaire en raison d'une insuffisance rénale.

Des syndromes 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.

Des cas de leucopénie, neutropénie et agranulocytose ont été rapportés avec les antipsychotiques dont l'amisulpride. Des infections inexpliquées ou de la fièvre inexpliquée peuvent être révélateurs d'une dyscrasie sanguine (voir rubrique 4.8) et nécessiter la réalisation de bilans hématologiques immédiats.

#### Tumeur bénigne de l'hypophyse

L'amisulpride peut augmenter les taux de prolactine. Des cas de tumeurs bénignes de l'hypophyse tels que les prolactinomes ont été observés lors d'un traitement par l'amisulpride (voir rubrique 4.8). En cas de taux très élevés de prolactine ou de signes cliniques caractéristiques d'une tumeur de l'hypophyse (tels qu'altération du champ visuel et maux de tête), une imagerie de l'hypophyse doit être réalisée. Si le diagnostic d'une tumeur de l'hypophyse est confirmé, le traitement par amisulpride doit être stoppé (voir rubrique 4.3).

AMISULPRIDE VIATRIS 100 mg, comprimé sécable contient du lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

## Associations contre-indiquées (voir également rubrique 4.3).

### **+ Médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointes**

- anti-arythmiques de classe Ia comme la quinidine et le disopyramide
- anti-arythmiques de classe III comme l'amiodarone et le sotalol
- d'autres médicaments comme le bépridil, le cisapride, le sultopride, la thioridazine, la méthadone, l'érythromycine (par voie intraveineuse), la vincamine (par voie intraveineuse), l'halofantrine, la pentamidine, la sparfloxacine, les antifongiques azolés

### **+ Lévodopa :**

Antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. L'amisulpride peut s'opposer aux effets des agonistes dopaminergiques tels que la bromocriptine, le ropinirole.

## Associations déconseillées

### **+ Médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointes ou pouvant allonger l'intervalle QT :**

- Médicaments bradycardisants, tels que les bêta-bloquants, les antagonistes des canaux calciques tels que le diltiazem et le vérapamil, la clonidine, la guanfacine, et les digitaliques.
- Médicaments pouvant induire une hypokaliémie ou perturbant l'équilibre électrolytique : diurétiques hypokaliémisants, laxatifs stimulants, amphotéricine B (par voie intraveineuse), glucocorticoïdes et tétracosactide. L'hypokaliémie devra être corrigée.
- Antipsychotiques tels que le pimozide et l'halopéridol.
- Antidépresseurs imipraminiques.
- Lithium.
- Certains antihistaminiques tels que l'astémizole et la terfénadine.
- La méfloquine.

### **+ Alcool**

L'amisulpride peut augmenter les effets de l'alcool. Par conséquent, l'alcool ne doit pas être consommé durant le traitement.

## Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

L'utilisation concomitante avec les agents suivants risque de mener à la potentialisation des effets :

- Dépresseurs du système nerveux incluant les narcotiques, les anesthésiques, les analgésiques, les antihistaminiques H1 sédatifs, les barbituriques, les benzodiazépines et

autres anxiolytiques, la clonidine et ses dérivés.

- Antihypertenseurs et autres médicaments hypotenseurs.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

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

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.

L'amisulpride traverse le placenta.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la fonction de reproduction (voir rubrique 5.3).

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (incluant l'amisulpride) au cours du troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou 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 ou 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 d'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**

Même quand il est utilisé aux doses recommandées, l'amisulpride peut provoquer une somnolence et une vision trouble ; l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut donc être réduite (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 (? 1/10) ;

Fréquent (? 1/100 < 1/10) ;

Peu fréquent (? 1/1 000 < 1/100) ;

Rare (? 1/10 000 < 1/1 000) ;

Très rare (< 1/10 000) ;

Fréquence Indéterminée (ne peut être estimée avec les données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Troubles hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Leucopénie, neutropénie (voir rubrique 4.4)
	Rare	Agranulocytose (voir rubrique 4.4)
Troubles du système immunitaire	Peu fréquent	Réactions allergiques
Troubles endocriniens	Fréquent	Augmentation des taux plasmatiques de prolactine, laquelle est réversible à l'arrêt du traitement par l'amisulpride. Ceci peut entraîner : <ul style="list-style-type: none"><li>• une galactorrhée,</li><li>• une aménorrhée ou des troubles menstruels,</li><li>• une gynécomastie,</li><li>• des douleurs au niveau des seins ou un gonflement mammaire,</li><li>• un dysfonctionnement érectile.</li></ul>
	Rare	Tumeur bénigne de l'hypophyse tel qu'un prolactinome (voir rubriques 4.3 et 4.4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Hyperglycémie (voir rubrique 4.4), hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie
	Rare	Hyponatrémie Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)
Troubles psychiatriques	Fréquent	Insomnie Anxiété Agitation Dysfonction orgasmique
	Peu fréquent	Confusion



Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Troubles du système nerveux	Très fréquent	Des symptômes extrapyramidaux <sup>1</sup> peuvent apparaître : <ul style="list-style-type: none"> <li>• tremblements,</li> <li>• rigidité,</li> <li>• hypokinésie,</li> <li>• hypersalivation,</li> <li>• akathisie,</li> <li>• dyskinésies.</li> </ul>
	Fréquent	Une dystonie aiguë (torticolis spasmodique, crises oculogyres, trismus) peut apparaître. <sup>2</sup> Somnolence
	Peu fréquent	Des dyskinésies tardives caractérisées par des mouvements rythmiques, involontaires principalement de la langue et/ou du visage ont été rapportées, habituellement après une administration prolongée. <sup>3</sup> Crises convulsives
	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	Peu fréquent	Bradycardie
	Rare	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)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Troubles vasculaires	Fréquent	Hypotension
	Peu fréquent	Augmentation de la pression artérielle
	Rare	Thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires, parfois fatales et de thromboses veineuses profondes (voir rubrique 4.4)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Peu fréquent	Congestion nasale Pneumonie d'inhalation (principalement en association avec les autres antipsychotiques et les médicaments dépresseurs du système nerveux central)
Troubles gastro-intestinaux	Fréquent	Constipation Nausées Vomissements Sécheresse de la bouche
Troubles hépatobiliaires	Peu fréquent	Lésion hépatocellulaire
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Angio?dème Urticaire
	Fréquence indéterminée	Réaction de photosensibilité
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Ostéopénie Ostéoporose
	Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse
Troubles rénaux et urinaires	Peu fréquent	Rétention urinaire
Troubles gravidiques, puerpérales et périnatales	Indéterminée	Syndrome de sevrage néonatal (voir rubrique 4.6)
Investigations	Fréquent	Prise de poids
	Peu fréquent	Élévations des enzymes hépatiques, principalement des transaminases
	Fréquence indéterminée	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine.
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Fréquence indéterminée	Chute résultant d'effets indésirables compromettant l'équilibre du corps.

<sup>1</sup> Ces symptômes sont généralement légers aux doses optimales et sont partiellement réversibles, sans arrêt de l'amisulpride, avec un traitement antiparkinsonien. La fréquence des symptômes extrapyramidaux qui sont dose-dépendants, reste très faible chez les patients qui présentent des symptômes négatifs prédominants recevant des doses entre 50 et 300 mg/j.

<sup>2</sup> Elle est réversible sans arrêt du traitement avec un traitement antiparkinsonien.

<sup>3</sup> Les médicaments antiparkinsoniens ne doivent pas être utilisés car ils sont inefficaces et peuvent provoquer une aggravation des symptômes.

## **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 : <https://signalement.social-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, l'hypotension, des symptômes extrapyramidaux et le coma. Des issues fatales ont été rapportées principalement lors d'association avec d'autres 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. Par conséquent, des mesures de soutien appropriées doivent être mises en œuvre avec surveillance étroite des fonctions vitales incluant une surveillance cardiaque sous monitoring en raison du risque d'allongement de l'intervalle Q.T. 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 : Psycholeptiques, Antipsychotique, code ATC : N05AL05.**

L'amisulpride se lie de façon sélective et avec une forte affinité aux sous-types de récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> humains, alors qu'il est dépourvu d'affinité pour les sous-types de récepteurs D<sub>1</sub>, D<sub>4</sub> et D<sub>5</sub>.

Contrairement aux neuroleptiques classiques et atypiques, l'amisulpride ne présente aucune affinité pour les récepteurs sérotoninergiques, alpha-adrénergiques, histaminiques H<sub>1</sub> et cholinergiques. De plus, il ne se lie pas aux récepteurs 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 D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>, 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 trois ou quatre heures après l'administration. Les taux plasmatiques correspondants sont respectivement de  $39 \pm 3$  et  $54 \pm 4$  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) abaisse significativement les ASC, le  $T_{max}$  et la  $C_{max}$  de l'amisulpride, mais aucune modification n'est observée après un repas riche en graisses. Cependant, la pertinence de ces résultats lors du traitement en 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 ont été identifiés et représentent environ 4 % de la dose. Il n'y a pas d'accumulation d'amisulpride et les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés après l'administration de doses répétées.

## **Elimination**

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

## **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 est augmentée 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 sont dépourvues de signification toxicologique majeure dans ces conditions.

Par comparaison aux doses maximales recommandées chez l'homme, les doses maximales tolérées sont 2 à 7 fois supérieures respectivement chez le rat (200 mg/kg/j) et chez le chien (120 mg/kg/j) 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/j) et les études de reproduction (160, 300 et 500 mg/kg/j 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.

Lors d'essais sur l'animal, l'amisulpride a eu un effet sur la croissance et le développement du fœtus à des doses correspondant à la dose équivalente chez l'homme de 2 000 mg / jour et plus chez un patient de 50 kg. Il n'y a eu aucune preuve d'un potentiel de tératogénicité de l'amisulpride. Les études sur l'impact de l'amisulpride sur le comportement de la progéniture n'ont pas été menées.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique (type A), hypromellose, stéarate de magnésium.

### **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**

20, 30, 30 x 1, 50, 60, 60 x 1, 90, 100 comprimés sécables sous plaquettes (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 MARCHE**

**VIATRIS SANTE**

1 RUE DE TURIN

69007 LYON

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

- 34009 279 762 3 0 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

- 34009 279 764 6 9 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 279 765 2 0 : 30x1 comprimé sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 279 766 9 8 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 279 767 5 9 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 279 768 1 0 : 60x1 comprimé sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 279 769 8 8 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 279 770 6 0 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.