



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

14 décembre 2016

amisulpride

SOLIAN 100 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 34009 348 747 4 1)

SOLIAN 200 mg, comprimé sécable

B/60 (CIP : 34009 34 7362 1 6)

SOLIAN 400 mg, comprimé pelliculé sécable

B/30 (CIP : 34009 348 748 0 2)

SOLIAN 100 mg/ml, solution buvable

1 flacon de 60 ml (CIP : 34009 352 870 1 4)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	N05AL05 (antipsychotiques / benzamides)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement de la schizophrénie. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : SOLIAN 100 mg, comprimé sécable : 25/11/1998 SOLIAN 100 mg/ml, solution buvable : 30/11/1999 SOLIAN 200 mg, comprimé sécable : 20/01/1986 SOLIAN 400 mg, comprimé pelliculé sécable : 25/11/1998 Rectificatifs des (cf. 04.2 et annexe) : - 03/06/2013 : modifie les rubriques suivantes du RCP : « 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi », « 4.6 Grossesse et allaitement », « 4.8 Effets indésirables ». - 02/01/2014 : implémente les conclusions de la procédure PSUR Worksharing n° IE/H/PSUR/0017/002 et modifie les rubriques suivantes du RCP : « 4.2 Posologie et mode d'administration », « 4.3 Contre-indications », « 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi », « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments ». - 29/09/2015 : modifie les rubriques suivantes du RCP : « 4.3 Contre-indications », « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments » et « 4.8 Effets indésirables ».	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	N N05 N05A N05AL N05AL05	Système nerveux Psycholeptiques Antipsychotiques Benzamides Amisulpride

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 07 mai 2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription et réévaluation du 30 novembre 2011, la Commission a considéré que le service médical rendu de SOLIAN restait important dans le traitement de la schizophrénie.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Traitement de la schizophrénie. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité¹ qui sont issues d'une méta-analyse de comparaison indirecte ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de 15 antipsychotiques, dont l'amisulpride, entre eux et versus placebo dans le traitement de la schizophrénie. Cette méta-analyse a inclus 212 études cliniques randomisées ayant inclus 43 049 patients au total. L'analyse des données par la méthode bayésienne suggère :

- la supériorité des 15 antipsychotiques dont l'amisulpride par rapport au placebo en termes de variation du score de l'échelle PNSS (Positive and Negative Syndrome Scale, critère de jugement principal) dont le score maximal est de 210 points avec une différence moyenne standardisée pour l'amisulpride de -0,66 (IC 95% [-0,78 ; -0,53]) ;
- la supériorité de l'amisulpride sur ce critère par rapport à 10 des 15 antipsychotiques.

► Ces données seules ne sont pas suffisantes pour modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR et PBRER couvrant la période du 1^{er} février 2009 au 20 janvier 2015).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées en date du 3 juin 2013, du 2 janvier 2014 et du 29 septembre 2015, concernant les rubriques suivantes (voir annexe) :

- « 4.3. Contre-indications » : ajout des médicaments : dopaminergiques hors parkinson, mequitazine, citalopram, et escitalopram ;
- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de leucopénie, neutropénie, agranulocytose, syndrome malin des neuroleptiques potentiellement fatal, de la mention « Une diminution de la dose chez les sujets âgés peut aussi être nécessaire en cas d'insuffisance rénale », d'hyperprolactinémie ;
- « 4.6. Grossesse et allaitement » : ajout de symptômes extrapyramidaux et/ou symptômes de sevrage chez les nouveaux-nés au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse ;
- « 4.8. Effets indésirables » : ajout de leucopénie, neutropénie, agranulocytose, syndrome malin des neuroleptiques potentiellement fatal, syndrome de sevrage néonatal, hypertriglycémie et hypercholestérolémie, et confusion.

Le tableau présentant l'ensemble des modifications du RCP depuis la dernière évaluation par la Commission est fourni en annexe.

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2016), SOLIAN a fait l'objet de 256 517 prescriptions (122 835 prescriptions de SOLIAN 100 mg, 84 629 prescriptions de SOLIAN 200 mg, 43 049 prescriptions de SOLIAN 400 mg, et 6 004 prescriptions de SOLIAN 100 mg/ml). SOLIAN est majoritairement prescrit dans le traitement de la schizophrénie (22% des prescriptions).

¹ Leucht S., Cipriani A., Spineli L. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2013;382:951-62.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la schizophrénie et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{2, 3, 4, 5}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 30 novembre 2011, la place de SOLIAN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 30 novembre 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ La schizophrénie est une maladie grave et invalidante dont les répercussions sociales et familiales sont importantes. Elle peut conduire à un suicide et à une mortalité prématurée.
- ▮ Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de SOLIAN est important.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▮ C'est un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SOLIAN reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▮ **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

²Hasan A et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. The World Journal of Biological Psychiatry 2012;13:318–78.

³Hasan A et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. The World Journal of Biological Psychiatry 2013;14:2–44.

⁴Hasan A et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. The World Journal of Biological Psychiatry 2015;16:142–70

⁵ NICE. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management Clinical guideline 2014.

06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DU RCP DE SOLIAN SUITE AUX MODIFICATIONS DE L'AMM

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP actuellement en vigueur
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
Mises en garde spéciales • Syndrome malin des neuroleptiques Comme avec les autres neuroleptiques, la survenue d'un syndrome malin (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 doit être interrompu. [...] 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). 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 ont été décrits après un arrêt brutal de doses élevées d'antipsychotiques. 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.	Syndrome malin des neuroleptiques <u>potentiellement fatal</u> Comme avec les autres neuroleptiques, la survenue d'un syndrome malin <u>des neuroleptiques potentiellement fatal</u> (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. [...] 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 donnée 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. <u>Une diminution de la dose chez les sujets âgés peut aussi être nécessaire en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).</u> 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 <u>incluant des nausées, des vomissements et une insomnie</u> ont été décrits après un arrêt brutal de doses élevées d'antipsychotiques. <u>Une réapparition des symptômes psychotiques peut également survenir et</u> 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. <u>Hyperprolactinémie</u> <u>L'amisulpride peut augmenter les taux de prolactine (voir rubrique 4.8). Les patients ayant des antécédents d'hyperprolactinémie et/ou de tumeur</u>

<u>Autres</u> La prise de ce médicament est déconseillée en association avec l'alcool, les antiparkinsoniens dopaminergiques, les antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointe, la méthadone, d'autres neuroleptiques et médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (voir rubrique 4.5). <u>Liées aux excipients :</u> [...]	potentiellement prolactinodépendante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement par amisulpride (voir rubrique 4.3). <u>Autres</u> Des cas de leucopénie, neutropénie et agranulocytose ont été rapportés avec les antipsychotiques dont Solian. Des infections inexpliquées ou de la fièvre inexpliquée 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). <u>Liées aux excipients</u> [...]
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
<u>Médicaments sédatifs</u> [...]	<u>Médicaments sédatifs</u> [...]
<u>Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes</u> Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (voir médicaments hypokaliémisants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis. Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques. Pour 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.	<u>Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes</u> 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 à l'origine de cet effet indésirable 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. Toutefois certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres

	torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, des antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques. Cependant, le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone et l'hydroxyzine ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.
Associations contre-indiquées (Voir rubrique 4.3) + Levodopa Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.	Associations contre-indiquées (Voir rubrique 4.3) • Dopaminergiques hors parkinson (cabergoline, quinagolide) Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. • Citalopram, escitalopram, dompéridone, hydroxyzine 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, ropinirole, 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, sotalol, dofétilide, ibutilide), et autres médicaments tels que bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine, vincamine IV, moxifloxacin, spiramycine IV, 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 (chloroquine, 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, 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 pointe : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dronédarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), et autres médicaments tels qu'arsénieux, bépridil, cisapride, diphémanil, dolasetron IV, dompéridone, érythromycine IV, lévofloxacine, méquitazine, mizolastine, prucalopride, vincamine IV, moxifloxacin, spiramycine IV, toremifène, 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, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, véralipride) Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. • Consommation d'alcool Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des neuroleptiques. 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. • Méthadone Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe	• 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'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. • 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 pointe. • Sodium (Oxybate de) Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
<u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> • Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol)	<u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> • Anagrélide Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association • Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine, 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, carvédilol, métoprolol, nébivolol) Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. De plus, Surveillance clinique et ECG.

- **Bradycardisants (notamment antiarythmiques de classe Ia, bêta-bloquants, certains antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, digitaliques, pilocarpine, anticholinestérasiques)**

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

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

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

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

pointe. 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 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.

- **Ondansetron**

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

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

<u>Associations à prendre en compte</u> • Antihypertenseurs Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. • Bêta-bloquants (sauf esmolol, sotalol et bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque) Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif). • Dérivés nitrés et apparentés Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique	<u>Associations à prendre en compte</u> • Autres médicaments sédatifs : Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. • Antihypertenseurs Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. • Bêta-bloquants (sauf esmolol, sotalol et bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque) (Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif)). • Dérivés nitrés et apparentés Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique • Orlistat Risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat
4.6 Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> 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. Si l'amisulpride est utilisé pendant la grossesse, les effets indésirables de l'amisulpride pourraient être observés chez les nouveau-nés. En conséquence, les nouveau-nés doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.	4.6 Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> 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. Si l'amisulpride est utilisé pendant la grossesse, les effets indésirables de l'amisulpride pourraient être observés chez les nouveau-nés. En conséquence, les nouveau-nés doivent faire l'objet d'une surveillance attentive. <i>Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques, dont Solian, au cours du 3^{ème} 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.</i> <i>Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence détresse respiratoire, troubles de l'alimentation.</i>

<u>Allaitement</u> En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est contre-indiqué.	<i>En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.</i> <u>Allaitement</u> En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est contre-indiqué.
4.8. Effets indésirables	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. <u>Affections du système nerveux</u> <u>Très fréquent</u> - 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. <u>Fréquent</u> 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. <u>Peu fréquent :</u> 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.	Les effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent 2: $1/10$; fréquent 2: $1/100$, $< 1/10$; peu fréquent 2: $1/1000$, $< 1/100$; rare 2: $1/10000$, $< 1/1000$; très rare $< 1/10\ 000$, fréquence indéterminée (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. <u>Affections du système nerveux</u> <u>Très fréquent</u> Des symptômes extrapyramidaux (tremblements, hypertonie, hypersalivation, akathisie, hypokinésie, dyskinésies) peuvent apparaître. Ces symptômes sont généralement modérés aux posologies optimales et partiellement réversibles, sans arrêt de SOLIAN, avec un traitement anti-parkinsonien 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. <u>Fréquent</u> 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. <u>Peu fréquent</u> Des dyskinésies tardives caractérisées par des mouvements involontaires de la langue et/ou du visage ont été rapportées, surtout après administration prolongée. Les anti-parkinsoniens 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

élévations 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 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 (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'embolie pulmonaire 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

Angiooedème, urticaire

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée

Hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie.

Affections psychiatriques

Fréquence indéterminée

Confusion.

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)