

# \*SYNÉDIL® Gé

## FORMES et PRÉSENTATIONS [\(début page\)](#)

### *Synédil Gé* :

*Solution buvable* à 0,5 g/100 ml : Flacon de 200

## COMPOSITION [\(début page\)](#)

### *Synédil Gé* :

<i>Solution buvable</i> :	<i>p c à c</i>
Sulpiride (DCI)	25 mg

*Excipients* : acide chlorhydrique, hyétellose, cyclamate de sodium, acide citrique anhydre, arôme citron, parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle, acide sorbique, eau purifiée.

## DC INDICATIONS [\(début page\)](#)

### *Synédil Gé* :

Adulte :

- Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

Enfant (de plus de 6 ans pour la forme gélule) :

- Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies), notamment dans le cadre des syndromes autistiques.

## DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION [\(début page\)](#)

Voie orale.

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

### *Synédil Gé* :

Une cuillère à café (5 ml) de solution buvable contient 25 mg de sulpiride.

*Adulte* :

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

*Enfant (de plus de 6 ans) :*

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

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

## **DC CONTRE-INDICATIONS** [\(début page\)](#)

- Hypersensibilité au sulpiride ou à l'un des autres constituants du produit.
- Tumeurs prolactino-dépendantes (par exemple adénome hypophysaire à prolactine et cancer du sein).
- Phéochromocytome, connu ou suspecté.
- Dopaminergiques non antiparkinsoniens (cabergoline et quinagolide) : cf Interactions.

## **DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** [\(début page\)](#)

### **Mises en garde :**

- Syndrome malin des neuroleptiques potentiellement fatal :  
En cas d'hyperthermie inexpliquée, il est impératif de suspendre le traitement, car ce signe peut être l'un des éléments du syndrome malin décrit avec les neuroleptiques (pâleur, hyperthermie, troubles végétatifs, altération de la conscience, rigidité musculaire).  
Les signes de dysfonctionnement végétatif, tels que sudation et instabilité artérielle, peuvent précéder l'apparition de l'hyperthermie et constituer, par conséquent, des signes d'appel précoces. Bien que cet effet des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosyncrasique, certains facteurs de risque semblent y prédisposer, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales.
- Allongement de l'intervalle QT :  
Le sulpiride prolonge de façon dose-dépendante l'intervalle QT. Cet effet, connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves à type de torsades de pointes, est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QT) : cf Effets indésirables.  
Il convient donc, lorsque la situation clinique le permet, de s'assurer, avant toute administration, de l'absence de facteurs pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme :
  - bradycardie inférieure à 55 battements par minute,
  - hypokaliémie,
  - allongement congénital de l'intervalle QT,
  - traitement en cours par un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée (< 55 battements par minute), une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QT (cf Contre-indications, Interactions).

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

*Accident vasculaire cérébral :*

Dans des études cliniques randomisées versus placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, il a été observé un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral comparé au placebo. Le mécanisme d'une telle augmentation de risque n'est pas connu. Une élévation du risque avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres populations de patients ne peut être exclue. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

*Patients âgés déments :*

Le risque de mortalité est augmenté chez les patients âgés atteints de psychose associée à une démence et traités par antipsychotiques.

Les analyses de 17 études contrôlées versus placebo (durée moyenne de 10 semaines), réalisées chez des patients prenant majoritairement des antipsychotiques atypiques, ont mis en évidence un risque de mortalité 1,6 à 1,7 fois plus élevé chez les patients traités par ces médicaments comparativement au placebo.

A la fin du traitement d'une durée moyenne de 10 semaines, le risque de mortalité a été de 4,5 % dans le groupe de patients traités comparé à 2,6 % dans le groupe placebo.

Bien que les causes de décès dans les essais cliniques avec les antipsychotiques atypiques aient été variées, la plupart de ces décès semblait être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite) soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie).

Des études épidémiologiques suggèrent que, comme avec les antipsychotiques atypiques, le traitement avec les antipsychotiques classiques peut augmenter la mortalité.

La part respective de l'antipsychotique et des caractéristiques des patients dans l'augmentation de la mortalité dans les études épidémiologiques n'est pas claire.

*Thromboembolie veineuse :*

Des cas de thromboembolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Les patients traités par des antipsychotiques présentant souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tout facteur de risque potentiel de TEV doit être identifié avant et pendant le traitement par Synédil et des mesures préventives doivent être mises en oeuvre (cf Effets indésirables).

*Autres mises en garde :*

- La prise de ce médicament est déconseillée en association avec l'alcool, la lévodopa, les antiparkinsoniens dopaminergiques, les antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes, la méthadone, d'autres neuroleptiques et médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (cf Interactions).
- Il est nécessaire de tenir compte du risque d'apparition de dyskinésies tardives, même avec de faibles doses, notamment chez le sujet âgé.
- Synédil Gé : chez l'enfant, l'efficacité et la tolérance n'ayant pas été complètement étudiées, des précautions devront être prises lors de l'utilisation du sulpiride (cf Posologie et Mode d'administration). Du fait du retentissement cognitif, un examen clinique annuel évaluant les capacités d'apprentissage est recommandé. La posologie sera régulièrement adaptée en fonction de l'état

clinique de l'enfant. L'utilisation de la solution buvable chez l'enfant de moins de 6 ans sera réservée à des situations exceptionnelles, en milieu spécialisé. La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant avant 6 ans, car elle peut entraîner une fausse-route.

- Synédil Gé gélule et Synédil Fort Gé comprimé contiennent du lactose. Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Synédil Gé solution buvable contient du parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

### **Précautions d'emploi :**

- Les patients diabétiques et les patients ayant des facteurs de risque de diabète, et qui débutent un traitement par sulpiride, doivent faire l'objet d'une surveillance glycémique appropriée.
- En dehors de situations exceptionnelles, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de maladie de Parkinson.
- En cas d'insuffisance rénale, réduire la posologie et renforcer la surveillance ; en cas d'insuffisance rénale grave, il est recommandé de prescrire des cures discontinues.
- La surveillance du traitement par sulpiride doit être renforcée :
  - chez les sujets épileptiques, en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène ; des cas de convulsion ont été rapportés chez des patients traités par sulpiride (cf Effets indésirables) ;
  - chez le sujet âgé présentant une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, à la sédation et aux effets extrapyramidaux.

Synédil Gé solution buvable contient du sodium (cf Composition). A prendre en compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

## **DC INTERACTIONS** [\(début page\)](#)

### **Interactions médicamenteuses :**

#### *Médicaments sédatifs :*

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

#### *Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes :*

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (voir médicaments hypokaliémisants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques.

Pour l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuses sont concernées par cette interaction.

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

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

- des antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine, pentamidine) sont seulement déconseillés avec les autres torsadogènes ;
- les neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes sont également déconseillés, et non contre-indiqués, avec les autres torsadogènes.

### **Contre-indiquées :**

Cf Contre-indications.

- Dopaminergiques non antiparkinsoniens (cabergoline, quinagolide) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

### **Déconseillées :**

Cf Mises en garde et Précautions d'emploi.

- 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'azolé antifongique. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG.
- Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, priribédil, 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 pointes (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, moxifloxacine, spiramycine IV) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, véralipride) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- 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.

- Lévodopa : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.
- Méthadone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

#### **Nécessitant des précautions d'emploi :**

- Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et ECG.
- Bradycardisants (notamment antiarythmiques de classe Ia, bêtabloquants, 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.
- Sucralfate : diminution de l'absorption digestive du sulpiride. Prendre le sucralfate à distance du sulpiride (plus de 2 heures si possible).
- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon : diminution de l'absorption digestive du sulpiride. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance du sulpiride (plus de 2 heures si possible).

#### **A prendre en compte :**

- Antihypertenseurs : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
- Bêtabloquants (sauf esmolol, sotalol et bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque) : effet vasodilatateur et risques d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).
- Dérivés nitrés et apparentés : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

### **DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT** [\(début page\)](#)

#### **Grossesse :**

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

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

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

Bien qu'aucun cas n'ait été décrit chez le nouveau-né, le sulpiride pourrait en théorie être responsable s'il est poursuivi en fin de grossesse, en particulier à fortes doses :

- de signes liés à ses propriétés atropiniques, qui sont majorés en cas d'association aux correcteurs antiparkinsoniens : tachycardie, hyperexcitabilité, distension abdominale, retard à l'émission du méconium,
- de signes extrapyramidaux : hypertonie, trémulations,
- de sédation.

En conséquence, l'utilisation du sulpiride est envisageable quel que soit le terme de la grossesse. La surveillance du nouveau-né tiendra compte des effets mentionnés ci-dessus.

### **Allaitement :**

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

## **DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES** [\(début page\)](#)

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

## **DC EFFETS INDÉSIRABLES** [\(début page\)](#)

Affections du système nerveux :

- Dyskinésies précoces (torticolis spasmodique, crises oculogyres, trismus) cédant à l'administration d'un antiparkinsonien anticholinergique.
- Syndrome extrapyramidal :
  - akinétique avec ou sans hypertonie, et cédant partiellement aux antiparkinsoniens anticholinergiques,
  - hyperkinéto-hypertonique, excitomoteur,
  - akathisie.

Des dyskinésies tardives, caractérisées par des mouvements rythmiques et involontaires principalement de la langue et/ou du visage, ont été observées comme avec tous les neuroleptiques au cours de cures prolongées : les antiparkinsoniens anticholinergiques sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation.

Sédation ou somnolence.

Convulsion (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Syndrome malin des neuroleptiques potentiellement fatal (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Affections endocriniennes :

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Prise de poids.

Affections cardiaques :

- Allongement de l'intervalle QT.
- Arythmies ventriculaires telles que torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, pouvant entraîner une fibrillation ventriculaire ou un arrêt cardiaque.
- Mort subite (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Affections vasculaires :

- Hypotension orthostatique.
- Des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires ainsi que de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques : fréquence inconnue (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Affections hépatobiliaires :

- Augmentation des enzymes hépatiques.

Affection de la peau ou du tissu sous-cutané :

- Éruption maculopapuleuse.

## **DC SURDOSAGE** [\(début page\)](#)

L'expérience avec le sulpiride en cas de surdosage est limitée. Des dyskinésies avec torticollis spasmodique, protrusion de la langue et trismus peuvent apparaître. Certains patients peuvent développer un syndrome parkinsonien pouvant mettre en jeu le pronostic vital, voire un coma. Le sulpiride est partiellement éliminé par hémodialyse.

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

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

Si un syndrome extrapyramidal sévère apparaît, administrer un anticholinergique.

## **PP PHARMACODYNAMIE** [\(début page\)](#)

Antipsychotique neuroleptique/benzamide (code ATC : N05AL01).

Le sulpiride interfère dans les transmissions nerveuses dopaminergiques cérébrales et exerce, aux faibles posologies, une action activante simulant un effet dopaminomimétique.

Aux doses plus élevées, le sulpiride a également une action antiproduitive.

## **PP PHARMACOCINÉTIQUE** [\(début page\)](#)



- Après administration par voie orale, le pic plasmatique de sulpiride est obtenu en 3 à 6 heures pour la gélule et le comprimé, et en 4,5 heures pour la solution buvable ; il est de 0,25 mg/l après administration d'une gélule à 50 mg, de 0,73 mg/l après administration d'un comprimé de 200 mg et de 0,28 mg/l après une prise de 50 mg de solution buvable.  
La biodisponibilité des formes orales est de 25 à 35 %, avec une forte variabilité interindividuelle.  
La cinétique du sulpiride reste linéaire après administration à des doses variant de 50 à 300 mg.
- Le sulpiride diffuse rapidement dans les tissus : le volume apparent de distribution à l'équilibre est de 0,94 l/kg.  
Le taux de fixation protéique est d'environ 40 %.  
Le sulpiride diffuse faiblement dans le lait maternel et passe la barrière placentaire.
- Le sulpiride est faiblement métabolisé chez l'homme.
- L'excrétion du sulpiride est essentiellement rénale, par filtration glomérulaire.  
La clairance totale est de 126 ml/min. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 7 heures.

## **DP MODALITÉS DE CONSERVATION** [\(début page\)](#)

*Durée de conservation :*  
3 ans.

Ce médicament doit être conservé à une température inférieure à 30° C.