

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP 100 mg comprimidos EFG
AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP 200 mg comprimidos EFG
AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP 100 mg comprimidos contiene 100 mg de amisulprida.

Excipiente con efecto conocido: lactosa 98,75 mg.

Cada comprimido de AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP 200 mg comprimidos contiene 200 mg de amisulprida.

Excipiente con efecto conocido: lactosa 197,50 mg.

Cada comprimido de AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP 400 mg comprimidos recubiertos con película contiene 400 mg de amisulprida.

Excipiente con efecto conocido: lactosa 200,00 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP 100 mg comprimidos y AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP 200 mg comprimidos

Comprimido redondo, fraccionable, de color blanco a blanquecino.

AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP 400 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película Biconvexos, de forma ovoidal, fraccionables, de color blanco a blanquecino.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia.

4.2 Posología y forma de administración

Adultos: Se recomiendan dosis orales entre 400 mg/día y 800 mg/día. En determinados casos la dosis diaria puede aumentarse hasta 1.200 mg/día. No se recomiendan dosis superiores a 1.200 mg/día. No se requiere ninguna titulación específica al iniciar el tratamiento con AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP.

La dosis se puede ajustar entre 100 y 800 mg de acuerdo a la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente.

AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP se administra por vía oral una vez al día y dos veces al día para dosis superiores a 400 mg.

Pacientes de edad avanzada: AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP debe usarse con precaución por un posible riesgo de hipotensión o sedación.

Población pediátrica: La seguridad y eficacia de AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP no se ha establecido en niños y adolescentes, por lo tanto no se recomienda su uso en este grupo de población.

Insuficiencia renal: AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP se elimina por vía renal. En caso de insuficiencia renal, la dosis debe reducirse a la mitad en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30-60 ml/min y a una tercera parte en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 10-30 ml/min.

Como no hay experiencia en pacientes con un insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10ml/min) se recomienda una vigilancia especial en esos pacientes (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Insuficiencia hepática: como el fármaco se metaboliza escasamente, no debería ser necesario reducir la dosis.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo amisulprida o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
 - Tumores concomitantes dependientes de la prolactina, tales como prolactinomas hipofisarios y cáncer de mama.
 - Feocromocitoma.
 - Tratamiento concomitante con los siguientes fármacos, ya que podrían inducir *torsade de pointes*:
 - Agentes antiarrítmicos clase Ia tales como quinidina, disopiramida.
 - Agentes antiarrítmicos clase III tales como amiodarona, sotalol.
 - Otros fármacos tales como bepridil, cisaprida, sultoprida, tioridazina, eritromicina EV, vincamina EV, halofantrina, pentamidina, esparfloxacino.
 - Tratamiento concomitante con levodopa.
- (ver sección 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Al igual que otros neurolépticos, puede producirse el síndrome neuroléptico maligno, caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma y CPK elevada. En el caso de hipertermia, sobre todo con dosis diarias altas, deben suprimirse todos los fármacos antipsicóticos incluyendo amisulprida (ver sección 4.8. Reacciones adversas).
AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP se elimina por vía renal. En el caso de insuficiencia renal grave, la dosis debe reducirse y debe tenerse en cuenta el tratamiento intermitente (ver sección 4.2. Posología y forma de administración).
- AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP puede reducir el umbral convulsivo. Así, los pacientes con antecedentes de crisis epilépticas requieren una vigilancia estrecha durante la terapia con amisulprida.
- En pacientes de edad avanzada, AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP, al igual que otros neurolépticos, debe usarse con precaución ya que puede haber un riesgo de hipotensión o sedación.
- Como con otros agentes antidopaminérgicos, debe realizarse con precaución la prescripción de AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP 400 mg comprimidos recubiertos con película a pacientes con enfermedad de Parkinson, ya que puede empeorar esta enfermedad.
- **AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP sólo debe utilizarse si el tratamiento neuroléptico fuera imprescindible** (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP, al igual que otros neurolépticos, debe usarse con precaución en pacientes de edad avanzada ya que puede haber mayor riesgo de presentar hipotensión ortostática, sedación y trastornos extrapiramidales como discinesia tardía. Se recomienda observación durante el tratamiento para detectar signos precoces y la reducción o interrupción del mismo si aparece alguna de las situaciones anteriormente citadas. Asimismo, es recomendable el control de la función cardíaca. Los pacientes de edad avanzada, pueden necesitar una menor dosis inicial y un ajuste gradual de la misma (ver sección 4.2 Posología y forma de administración).
- Prolongación del intervalo QT
AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP produce una prolongación del intervalo QT dosis – dependiente. Este efecto, conocido por potenciar el riesgo de aparición de arritmias ventriculares graves tales como “torsade de pointes”, se potencia por la existencia de bradicardia, hipokaliemia o intervalo QT congénito o adquirido.

Antes de cualquier administración, y si es posible teniendo en cuenta el estado clínico del paciente, se recomienda descartar factores que podrían favorecer la instauración de esta alteración del ritmo:

- bradicardia (menos de 55 l pm),
 - hipokaliemia,
 - prolongación congénita del intervalo QT,
 - tratamiento concomitante que pueda producir bradicardia acusada (<55 lpm),
 - hipokaliemia, enlentecimiento de la conducción intracardíaca, o prolongación del intervalo QT (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado, que los pacientes, tratados con medicamentos antipsicóticos presentan frecuentemente factores de riesgo para el TEV, se deben identificar estos factores antes y durante el tratamiento con AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP y adoptar medidas preventivas.
 - Incremento de la mortalidad en pacientes ancianos con demencia

Datos procedentes de dos estudios observacionales muestran que los pacientes ancianos con demencia tratados con medicamentos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con pacientes no tratados. No hay datos suficientes para dar una estimación firme de la magnitud de este riesgo y la causa del incremento del riesgo es desconocida.

AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP no está autorizada para el tratamiento de la demencia relacionado con trastornos del comportamiento.

Advertencias sobre excipientes:

AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de la lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

ASOCIACIONES CONTRAINDICADAS

- Medicamentos que podrían inducir torsade de pointes:
 - Agentes antiarrítmicos clase Ia tales como quinidina, disopiramida.
 - Agentes antiarrítmicos clase III tales como amiodarona, sotalol.
 - Otros medicamentos tales como bepridil, cisaprida, sultoprida, tioridazina, eritromicina EV, vincamina EV, halofantrina, pentamidina, esparfloxacino.
- Levodopa: inhibición mutua de efectos entre levodopa y neurolépticos, por antagonismo a nivel de la acción dopaminérgica.

ASOCIACIONES NO RECOMENDADAS

- Alcohol: AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP puede potenciar los efectos centrales del alcohol. Debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas y medicamentos que contengan alcohol.

ASOCIACIONES QUE REQUIEREN PRECAUCIONES DE USO

- Medicamentos que pueden potenciar el riesgo de torsade de pointes:
 - Medicamentos que inducen bradicardia: betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio inductores de bradicardia tales como diltiazem y verapamilo, clonidina, guanfacina, digitálicos.
 - Medicamentos que inducen hipokaliemia: diuréticos hipokalémicos, laxantes estimulantes, anfotericina B EV, glucocorticoides, tetracosactida. La hipokaliemia debe ser corregida.
 - Neurolépticos tales como pimozida, haloperidol, imipramina, antidepresivos, litio.

ASOCIACIONES A TENER EN CUENTA

- Sales de litio: La administración conjunta de AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP con sales de litio puede dar lugar a la aparición de síntomas extrapiramidales.

- **Sucralfato:** La administración conjunta de amisulprida con sucralfato puede reducir los niveles plasmáticos de AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP, pudiendo ocasionar una disminución o pérdida de la actividad terapéutica.
- **Antiácidos:** La administración conjunta de amisulprida con antiácidos que contengan sales de magnesio o aluminio puede provocar una disminución de los niveles plasmáticos de AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP, pudiendo llevar a una reducción o pérdida de la actividad terapéutica.
- **Agentes antihipertensivos:** efecto antihipertensivo y posibilidad de incrementar la aparición de hipotensión postural (efecto aditivo).
- **Depresores del SNC:** incluyendo narcóticos, analgésicos, antagonistas de los receptores de Histamina H1, barbitúricos, benzodiazepinas y otros ansiolíticos, clonidina y derivados.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de amisulprida en mujeres embarazadas.

En animales, amisulprida no mostró toxicidad reproductora directa. Se observó una disminución en la fertilidad relacionada con los efectos farmacológicos del fármaco (efecto mediado por prolactina). No se observaron efectos teratogénicos con amisulprida.

No existen datos suficientes sobre la utilización de amisulprida en mujeres embarazadas. Por tanto, no se recomienda el uso del fármaco durante el embarazo a no ser que los beneficios justifiquen los riesgos potenciales.

Los recién nacidos que han estado expuestos a medicamentos antipsicóticos (incluido amisulprida) durante el tercer trimestre del embarazo pueden presentar reacciones adversas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que pueden variar en severidad y duración después del parto, por lo que se aconseja un cuidadoso control. Se han notificado casos de agitación, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos alimenticios.

Lactancia

Se desconoce si AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP se excreta por la leche materna, por tanto, se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Amisulprida actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

4.8 Reacciones adversas

En los ensayos clínicos controlados se han observado las siguientes reacciones adversas, agrupadas según su frecuencia en:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Según la clasificación de órganos y sistemas:

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: Pueden darse síntomas extrapiramidales: temblor, rigidez, hipocinesia, hipersalivación, acatisia. Estos síntomas son, en general, leves con dosis óptimas y parcialmente reversibles sin interrupción de AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP después de la administración de medicación antiparkinsoniana. La incidencia de síntomas extrapiramidales está relacionada con la dosis y se mantiene muy baja en el tratamiento de pacientes con síntomas predominantemente negativos con dosis de 50-300 mg/día.

Frecuentes: Puede aparecer distonía aguda (tortícolis espástica, crisis oculogírica, trismo). Esto es reversible sin la interrupción de AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP después del tratamiento con un agente antiparkinsoniano.

Raras: Se ha descrito discinesia tardía caracterizada por movimientos rítmicos, involuntarios principalmente en la lengua y/o cara, normalmente después de una administración a largo plazo. La medicación antiparkinsoniana no es eficaz o puede empeorar los síntomas.

Muy raras: Se han descrito casos de síndrome neuroléptico maligno (*ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Casos de convulsiones.

Reacciones adversas observadas en niños:

Muy frecuentes: Insomnio.

Frecuentes: Somnolencia, ansiedad, agitación.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Estreñimiento, náuseas, vómitos, sequedad de boca.

Trastornos endocrinos:

Frecuentes: Amisulprida causa un incremento de los niveles plasmáticos de prolactina que es reversible después de interrumpir la administración del fármaco. Esto puede dar como resultado galactorrea, amenorrea, ginecomastia, dolor torácico, disfunción orgásmica e impotencia.

Trastornos cardíacos y vasculares:

Raras: Hipotensión y bradicardia. Casos de prolongación del intervalo QT.

Muy raras: Torsades de pointes.

Frecuencia desconocida: Se han notificado casos de tromboembolismo venoso incluyendo embolia pulmonar y casos de trombosis venosa profunda con medicamentos antipsicóticos.

Trastornos hepatobiliares:

Muy raras: Elevación de las enzimas hepáticas, principalmente transaminasas.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: La terapia con AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP puede provocar aumento de peso.

Raras: Reacciones alérgicas.

Embarazo, puerperio y condiciones perinatales

Frecuencia no conocida: Síndrome de abstinencia neonatal (*ver sección 4.6*)

4.9 Sobredosis

La experiencia con amisulprida en sobredosificación es limitada. Se ha descrito intensificación de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco. Incluye somnolencia y sedación, coma, hipotensión y síntomas extrapiramidales.

En casos de sobredosis aguda, debe tenerse en cuenta la posibilidad de ingesta de múltiples fármacos. Debido a que AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP se dializa débilmente, no se utiliza la hemodiálisis para eliminar el fármaco.

No hay ningún antídoto específico para AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP. Deben instaurarse las medidas de soporte apropiadas, se recomienda un estrecho control de las funciones vitales y monitorización cardiaca continua (riesgo de prolongación del intervalo QT) hasta que el paciente se recupere. Si se producen síntomas extrapiramidales graves, deben administrarse agentes anticolinérgicos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos, benzamidas, Código ATC: N05AL05.

Amisulprida es un agente antipsicótico con afinidad a los subtipos D2/D3 del receptor dopaminérgico humano mientras que carece de afinidad por los subtipos D1, D4 y D5 del receptor.

A diferencia de los neurolépticos clásicos y atípicos, amisulprida no tiene afinidad por los receptores serotoninérgicos, adrenérgicos, histamínicos H1 y colinérgicos. Además, amisulprida no se une a los receptores sigma.

En animales, a dosis elevadas bloquea los receptores D2 postsinápticos situados en las estructuras límbicas en preferencia a los del cuerpo estriado. A diferencia de los neurolépticos clásicos, no induce catalepsia y no se desarrolla hipersensibilidad a los receptores D2 dopaminérgicos después de tratamiento repetido.

Amisulprida causa un incremento de los niveles plasmáticos de prolactina que es reversible después de interrumpir la administración del fármaco.

Con dosis bajas, se bloquean preferentemente los receptores D2/D3 presinápticos y produce secreción de dopamina responsables de sus efectos desinhibitorios.

La escasa tendencia de amisulprida en producir efectos secundarios extrapiramidales puede estar relacionada con su actividad límbica preferencial.

La eficacia a largo plazo de amisulprida en la prevención de las recaídas no se ha demostrado en ensayos ciegos. Existen datos de ensayos abiertos donde amisulprida fue eficaz en el mantenimiento de la mejoría clínica en pacientes que mostraron una respuesta inicial al tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En seres humanos, amisulprida muestra dos picos de absorción: uno al que se llega rápidamente, una hora después de la post-dosis, y un segundo entre 3 y 4 horas después de la administración.

Las concentraciones plasmáticas correspondientes son de 39 ± 3 y 54 ± 4 ng/ml después de una dosis de 50 mg.

El volumen de distribución es de 5.8 l/kg. Como la fijación a proteínas plasmáticas es baja (16%), las interacciones farmacológicas son poco probables.

La biodisponibilidad absoluta es del 48%. Amisulprida se metaboliza débilmente: se han identificado dos metabolitos inactivos, representando aproximadamente el 4% de la dosis. No hay acumulación de amisulprida y su farmacocinética permanece sin cambios después de la administración de dosis repetidas. La semivida de eliminación de amisulprida se produce aproximadamente 12 horas después de una dosis oral.

Amisulprida se elimina inalterado por la orina. El 50% de una dosis intravenosa se excreta por la orina, eliminándose el 90% durante las primeras 24 horas. El aclaramiento renal es de 20 l/h o 330ml/min.

Una comida rica en hidratos de carbono (que contenga un 68% de líquidos) disminuye significativamente los siguientes parámetros de amisulprida: AUC, Tmax y Cmax, pero no se observaron cambios después de una comida rica en grasas. Sin embargo, no se conoce la importancia de estos hallazgos en la práctica clínica habitual.

Insuficiencia hepática: como el fármaco se metaboliza débilmente, una reducción de la dosis no debería ser necesaria en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: La semivida de eliminación permanece sin cambios en pacientes con insuficiencia renal mientras que el aclaramiento sistémico se reduce por un factor de 2,5 a 3. El AUC de amisulprida en la insuficiencia renal leve aumentó dos veces y casi diez veces en la insuficiencia renal moderada (ver sección 4.2 Posología y forma de administración). Sin embargo, la experiencia es limitada y no hay datos con dosis mayores de 50 mg.

Amisulprida se dializa muy débilmente.

Los datos farmacocinéticos limitados en pacientes de edad avanzada (>65 años) muestran que se produce un aumento del 10%-30% en Cmax, T1/2 y AUC después de una dosis oral única de 50 mg. No hay datos disponibles después de dosis repetidas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

Los cambios observados en ratas y perros con dosis por debajo de la dosis máxima tolerada son efectos farmacológicos o bien carecen de significación toxicológica importante bajo estas condiciones. Comparados con las dosis recomendadas máximas en seres humanos, las dosis máximas toleradas son de 2 y 7 veces mayores en la rata (200mg/kg/d) y en el perro (120mg/kg/d), respectivamente, en cuanto al AUC. No se identificó ningún riesgo carcinogénico, relacionado con el ser humano, en el ratón (hasta 120mg/kg/d) y en la rata (hasta 240mg/kg/d), correspondiendo para la rata a 1.5-4.5 veces el AUC humana esperada.

Estudios de reproducción realizados en la rata, en el conejo y en el ratón no mostraron ningún potencial teratogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP 100 mg comprimidos y AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP 200 mg comprimidos:

Almidón de maíz sin gluten
Lactosa monohidrato
Metilcelulosa 400 cP
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio
Agua purificada

AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP 400 mg comprimidos recubiertos con película:

Núcleo:

Lactosa monohidrato

Metilcelulosa 400cP
Carboximetilalmidón sódico de patata sin gluten
Esterato de magnesio
Celulosa microcristalina
Agua purificada

Recubrimiento:

Copolimeros de aminoalquil metacrilato
Dióxido de titanio (E171)
Talco
Estearato de magnesio
Polietilenglicol 6000
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

36 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP 100 mg comprimidos se presenta en envase de 60 comprimidos en blister de PVC/ALUMINIO.

AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP 200 mg comprimidos se presenta en envase de 60 comprimidos en blister de PVC/ALUMINIO.

AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP 400 mg comprimidos recubiertos con película se presenta en envase de 30 comprimidos en blister de PVC/ALUMINIO.

6.6 Precauciones especiales de eliminación AMISULPRIDA

Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ARAFARMA GROUP, S.A.
C/ Fray Gabriel de San Antonio, 6-10
Pol. Ind. del Henares
19180 Marchamalo (Guadalajara). España.
Tel.: 949 22 56 22
Fax: 949 22 82 25

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP 100 mg Comprimidos EFG: N° Registro: 67.784 AMISULPRIDA
ARAFARMA GROUP 200 mg Comprimidos EFG: N° Registro: 67.786
AMISULPRIDA ARAFARMA GROUP 400 mg Comprimidos recubiertos con película EFG: N°
Registro 67.785

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Mayo 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero/2012