

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amisulprida ratiopharm 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 400 mg de amisulprida.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 190 mg de lactosa (como monohidrato)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película biconvexos, de forma ovoidal, de color blanco o casi blanco, ranurados por una cara.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Amisulprida está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

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

*Pacientes de edad avanzada:* La seguridad de amisulprida ha sido examinada en un número limitado de pacientes de edad avanzada. Amisulprida debe usarse con precaución por un posible riesgo de hipotensión o sedación. También puede ser necesaria una reducción de la dosis debido a insuficiencia renal.

*Población pediátrica:* La seguridad y eficacia de amisulprida no se ha establecido entre la pubertad y los 18 años; los datos disponibles sobre el uso de amisulprida en adolescentes con esquizofrenia, son limitados. Por lo tanto no se recomienda su uso en este grupo de población. En niños, hasta la pubertad amisulprida está contraindicada, y su seguridad no ha sido establecida todavía (ver sección 4.3).

*Insuficiencia renal:* Amisulprida 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 insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml/min) se recomienda una vigilancia especial en esos pacientes (ver sección 4.4).

*Insuficiencia hepática:* Como el fármaco se metaboliza escasamente, no debe ser necesario reducir la dosis.

#### Forma de administración

Amisulprida ratiopharm se administra por vía oral una vez al día y dos veces al día para dosis superiores a 400 mg.

#### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a amisulprida o a alguno de los excipientes del medicamento incluidos en la sección 6.1.
- Tumores concomitantes dependientes de prolactina, tales como prolactinomas hipofisarios y cáncer de mama.
- Feocromocitoma.
- Tratamiento concomitante con levodopa. (*Ver sección 4.5*)
- Niños hasta la pubertad
- Lactancia

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Al igual que otros neurolépticos, puede producirse el síndrome neuroléptico maligno, una complicación potencialmente mortal, caracterizada 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).

Amisulprida se elimina por vía renal. En caso de insuficiencia renal grave, la dosis debe reducirse y debería tenerse en cuenta el tratamiento intermitente (ver sección 4.2.).

Amisulprida puede reducir el umbral convulsivo. Así, los pacientes con antecedentes de crisis epilépticas requieren una vigilancia estrecha durante la terapia con amisulprida.

Como con otros agentes antidopaminérgicos, la prescripción de amisulprida debe realizarse con precaución a pacientes con enfermedad de Parkinson, ya que puede empeorar esta enfermedad. Amisulprida sólo debería utilizarse si el tratamiento neuroléptico fuera imprescindible (ver sección 4.5).

Amisulprida al igual que otros neurolépticos debe usarse con precaución en pacientes geriátricos 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 geriátricos, pueden necesitar una menor dosis inicial y un ajuste gradual de la misma (ver sección 4.2).

#### Tromboembolismo venoso

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 ratiopharm y adoptar medidas preventivas.

### Prolongación del intervalo QT

La prescripción de amisulprida debe realizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o historia familiar de prolongación del intervalo QT y debe evitarse el uso concomitante de neurolépticos.

### Accidente cerebrovascular

En ensayos clínicos aleatorizados versus placebo, realizados en una población de pacientes ancianos con demencia y tratados con ciertos fármacos antipsicóticos atípicos, se ha observado un riesgo 3 veces mayor de sufrir un evento cerebrovascular. No se conoce el mecanismo del aumento de este riesgo. No se puede excluir un incremento del riesgo con otros fármacos antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. Amisulprida debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

### Pacientes ancianos con demencia

Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia, tratados con medicamentos antipsicóticos, presentan un mayor riesgo de muerte. Los análisis de diecisiete ensayos controlados con placebo (con una duración modal de 10 semanas), con una gran parte de los pacientes tomando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en los pacientes tratados con medicamentos de entre 1,6 y 1,7 veces el riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un ensayo típico controlado de 10 semanas, la tasa de muerte en pacientes tratados con medicamento era aproximadamente del 4,5 %, en comparación con una tasa aproximadamente del 2,6 % en el grupo placebo. Aunque las causas de muerte en los ensayos clínicos con antipsicóticos atípicos fueran variadas, la mayor parte de las muertes parece que fueron de naturaleza o bien cardiovasculares (p.ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosas (p.ej.,neumonía). Estudios observacionales sugieren que, de la misma manera que con el tratamiento con medicamentos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con medicamentos antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad.

No está claro hasta qué punto, los resultados del aumento de la mortalidad en los estudios observacionales pueden atribuirse al medicamento antipsicótico o a algunas de las características de los pacientes.

### Hiperglucemia

Se han notificado casos de hiperglucemia en pacientes tratados con algunos agentes antipsicóticos atípicos, incluido amisulprida, por lo tanto los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes que están empezando un tratamiento con amisulprida deben seguir un control glucémico adecuado.

### Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Se han notificado casos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con antipsicóticos como amisulprida. Infecciones sin explicación o fiebre pueden evidenciar discrasias sanguíneas (ver sección Reacciones adversas) y requieren una investigación hematológica inmediata.

### Retirada

Se han descrito síntomas de retirada, incluyendo náuseas, vómitos e insomnio después de una interrupción brusca con dosis terapéuticas altas de medicamentos antipsicóticos. También puede aparecer recurrencia de los síntomas psicóticos, y aparición repentina de trastornos del movimiento involuntarios (como acatisia, distonía, y discinesia) se han notificado con amisulprida. Por lo tanto se aconseja la retirada gradual

### **Amisulprida ratiopharm contiene lactosa y sodio**

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### **Asociaciones contraindicadas**

Levodopa: inhibición mutua de efectos entre levodopa y neurolépticos, por antagonismo a nivel de la acción dopaminérgica. Amisulprida puede oponerse al efecto de los agonistas dopaminérgicos, p.ej. bromocriptina, ropirinol.

##### **Asociaciones no recomendadas**

Alcohol: Amisulprida puede potenciar los efectos centrales del alcohol.

Deberá evitarse el consumo de bebidas alcohólicas y medicamentos que contengan alcohol.

##### **Asociaciones a tener en cuenta**

Cuando se prescribe amisulprida con medicamentos que prolongan el intervalo QT por ejemplo antiarrítmicos de la clase IA (por ejemplo, quinidina, disopiramida) y antiarrítmicos de la clase III (por ejemplo amiodarona, sotalol), algunos antihistamínicos, otros antipsicóticos y algunos antimaláricos (por ejemplo mefloquina) (ver sección 4.4).

Sales de litio: La administración conjunta de amisulprida 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, 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, pudiendo llevar a una reducción o pérdida de la actividad terapéutica.

Agentes antihipertensivos y otros medicamentos hipotensores..

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

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 ha establecido la seguridad del uso de amisulprida durante la gestación humana. 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 de 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 ha notificado casos de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos alimenticios.

#### Lactancia

Se desconoce si amisulprida se excreta por la leche materna, por tanto, la lactancia está contraindicada.

#### **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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) y según la clasificación de órganos y sistemas:

##### Trastornos del sistema inmunológico

*Poco frecuentes* Reacciones alérgicas

##### Trastornos del Sistema Nervioso

*Muy frecuentes* Pueden darse síntomas extrapiramidales: temblor, rigidez, hipocinesia, hipersalivación, acatisia, discinesia. Estos síntomas son, en general, leves con dosis óptimas y parcialmente reversibles sin interrupción de amisulprida 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 después del tratamiento con un agente antiparkinsoniano. Somnolencia.

*Poco frecuentes* 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. Convulsiones

##### Trastornos cardiovasculares

*Frecuentes* Hipotensión

*Poco frecuentes* Bradicardia

##### 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 del metabolismo y nutrición

*Poco frecuentes.* Hiperglucemia (ver sección 4.4).

##### Trastornos psiquiátricos

*Frecuentes* Insomnio, ansiedad, agitación, disfunción orgásmica.

Exploraciones complementarias

*Frecuentes* Aumento de peso.

*Poco frecuentes* Elevación de las enzimas hepáticas, principalmente transaminasas.

### **Datos post-comercialización**

Además, casos de las siguientes reacciones adversas han sido notificados sólo de forma espontánea:

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

*Frecuencia no conocida* Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)

#### Trastornos del sistema nervioso

*Frecuencia no conocida* Síndrome Neuroléptico Maligno (ver sección 4.4) que es una complicación potencialmente mortal.

#### Trastornos cardíacos

*Frecuencia no conocida* Prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares como *Torsades de pointes*, taquicardia ventricular, que puede dar lugar a fibrilación ventricular o paro cardíaco, muerte súbita (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### Trastornos vasculares

*Frecuencia no conocida* Tromboembolismo venoso, incluyendo el embolismo pulmonar, a veces mortal, y trombosis venosa profunda (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

*Frecuencia no conocida* Angioedema, urticaria.

#### Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

*Frecuencia no conocida* síndrome de retirada en recién nacidos (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia)

#### Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

### **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. Se han notificado casos de muerte principalmente en combinación con otros agentes psicotrópicos.

En casos de sobredosis aguda, debe tenerse en cuenta la posibilidad de ingesta de múltiples fármacos. Debido a que amisulprida se dializa débilmente, no se utiliza la hemodiálisis para eliminar el fármaco. No hay ningún antídoto específico para amisulprida. Deben instaurarse las medidas de soporte apropiadas, se recomienda un estrecho control de las funciones vitales y monitorización cardíaca continua (riesgo de prolongación del intervalo QT) hasta que el paciente se recupere.

Si se producen síntomas extrapiramidales graves, deberán administrarse agentes anticolinérgicos.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos, Benzamidas.  
Código ATC: N05A L05.

Amisulprida es un agente antipsicótico con afinidad a los subtipos D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> del receptor dopaminérgico humano mientras que carece de afinidad por los subtipos D<sub>1</sub>, D<sub>4</sub> y D<sub>5</sub> del receptor.

A diferencia de los neurolépticos clásicos y atípicos, amisulprida no tiene afinidad por los receptores serotoninérgicos, adrenérgicos, histamínicos H<sub>1</sub> y colinérgicos. Además, amisulprida no se une a los receptores sigma.

En animales, a dosis elevadas bloquea los receptores D<sub>2</sub> 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 D<sub>2</sub> 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 D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> presinápticos y produce secreción de dopamina responsable 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

#### Absorción

En seres humanos, amisulprida muestra dos picos de absorción: uno al que se llega rápidamente, una hora después de la dosis, y un segundo entre 3 y 4 horas después de la administración. Las concentraciones plasmáticas correspondientes son de  $39 \pm 3$  y  $54 \pm 4$  ng/ml después de una dosis de 50 mg.

#### Distribución

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.

#### Biotransformación

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.

#### Eliminación

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 ó 330 ml/min.

Una comida rica en hidratos de carbono (que contenga un 68% de líquidos) disminuye significativamente los siguientes parámetros de amisulprida AUC, T<sub>max</sub> y C<sub>max</sub>, 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 debe 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*). 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 sujetos ancianos (> 65 años) muestran que se produce un aumento del 10%-30% en C<sub>max</sub>, T<sub>1/2</sub> 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 2 y 7 veces mayores en la rata (200 mg/kg/d) y en el perro (120 mg/kg/d), respectivamente, en cuanto al AUC. No se identificó ningún riesgo carcinogénico, relacionado con el ser humano, en el ratón (hasta 120 mg/kg/d) y en la rata (hasta 240 mg/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**

Núcleo:

Lactosa monohidrato

Metilcelulosa

Carboximetilalmidón sódico de patata sin gluten

Estearato magnésico

Celulosa microcristalina

Recubrimiento:

Polímeros de metacrilato (Eudragit E100)

Dióxido de titanio (E171)

Talco

Estearato magnésico

Macrogol 6000

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable



### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blister de PVC/aluminio conteniendo 30 comprimidos.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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**

ratiopharm España S.A.  
C/Anabel Segura 11, Edificio Albatros B, 1ª planta,  
Alcobendas, 28108 Madrid (España)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

69.904

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

19 de Junio de 2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Octubre 2014

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [http: //www.aemps.gob.es/](http://www.aemps.gob.es/)