

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ARACALM 100 mg comprimidos EFG
ARACALM 200 mg comprimidos EFG
ARACALM 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

ARACALM 100 mg comprimidos
Principio activo: Amisulprida, 100 mg
Excipiente: lactosa
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

ARACALM 200 mg comprimidos
Principio activo: Amisulprida, 200 mg
Excipiente: lactosa
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

ARACALM 400 mg comprimidos recubiertos con película
Principio activo: Amisulprida, 400 mg
Excipiente: lactosa
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

ARACALM 100 mg comprimidos y ARACALM 200 mg comprimidos.
Comprimidos redondos, fraccionables, blancos a blanquecinos.

ARACALM 400 mg comprimidos recubiertos con película.
Comprimidos recubiertos con película, biconvexos, de forma ovoidal, fraccionables, blancos a blanquecinos.
Los comprimidos se pueden dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ARACALM 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 ARACALM.

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

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

Ancianos: ARACALM debería usarse con precaución por un posible riesgo de hipotensión o sedación.

Niños y adolescentes: La seguridad y eficacia de ARACALM no se ha establecido en niños y adolescentes, por lo tanto no se recomienda su uso en este grupo de población.

Insuficiencia renal: ARACALM se elimina por vía renal. En caso de insuficiencia renal, la dosis debería 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 deterioro 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 a amisulprida o a alguno de los excipientes.
 - 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 ARACALM (ver apartado 4.8. Reacciones adversas).

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

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

En pacientes ancianos, ARACALM, al igual que otros neurolépticos, debería 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 ARACALM 400 mg comprimidos recubiertos con película a pacientes con enfermedad de Parkinson, ya que puede empeorar esta enfermedad.

ARACALM sólo debería utilizarse si el tratamiento neuroléptico fuera imprescindible (ver apartado 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

ARACALM, 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 Posología y forma de administración).

Prolongación del intervalo QT

ARACALM 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 lpm),
- 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).

Advertencias sobre excipientes

ARACALM 100 mg comprimidos, ARACALM 200 mg comprimidos y ARACALM 400 mg comprimidos recubiertos con película contienen 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: ARACALM puede potenciar los efectos centrales del alcohol.

Deberá 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 ARACALM con sales de litio puede dar lugar a la aparición de síntomas extrapiramidales.

Sucralfato: La administración conjunta de ARACALM con sucralfato puede reducir los niveles plasmáticos de ARACALM, pudiendo ocasionar una disminución o pérdida de la actividad terapéutica.

Antiácidos: La administración conjunta de ARACALM con antiácidos que contengan sales de magnesio o

aluminio puede provocar una disminución de los niveles plasmáticos de ARACALM, 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 ARACALM en mujeres embarazadas.

En animales, ARACALM 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 ARACALM 400 mg comprimidos recubiertos con película.

No existen datos suficientes sobre la utilización de ARACALM 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.

Lactancia

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

ARACALM puede afectar al tiempo de reacción por lo que puede alterar la capacidad de conducir vehículos o utilizar máquinas.

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 ARACALM 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 ARACALM después del tratamiento con un agente antiparkinsoniano.

Raros: 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 raros: 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: ARACALM 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 cardiacos y Trastornos vasculares:

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

Muy raros: Torsades de pointes.

Trastornos hepatobiliares:

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: La terapia con ARACALM puede provocar aumento de peso.

Raras: Reacciones alérgicas.

4.9 Sobredosis

La experiencia con ARACALM 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 ARACALM se dializa débilmente, no se utiliza la hemodiálisis para eliminar el fármaco.

No hay ningún antídoto específico para ARACALM. 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, deberán administrarse agentes anticolinérgicos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

ARACALM 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, ARACALM no tiene afinidad por los receptores serotoninérgicos, adrenérgicos, histamínicos H1 y colinérgicos. Además, ARACALM 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.

ARACALM 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 ARACALM en producir efectos secundarios extrapiramidales puede estar relacionada con su actividad límbica preferencial.

La eficacia a largo plazo de ARACALM en la prevención de las recaídas no se ha demostrado en ensayos ciegos. Existen datos de ensayos abiertos donde ARACALM 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, ARACALM muestra dos picos de absorción: uno al que se llega rápidamente, una hora después de la postdosis, 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%. ARACALM se metaboliza débilmente: se han identificado dos metabolitos inactivos, representando aproximadamente el 4% de la dosis. No hay acumulación de ARACALM y su farmacocinética permanece sin cambios después de la administración de dosis repetidas. La semivida de eliminación de ARACALM se produce aproximadamente 12 horas después de una dosis oral.

ARACALM 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 ARACALM: AUC, T_{max} y C_{max}, 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 ARACALM en la insuficiencia renal leve aumentó dos veces y casi diez veces en la insuficiencia renal moderada (ver apartado 4.2 Posología y forma de administración). Sin embargo, la experiencia es limitada y no hay datos con dosis mayores de 50 mg.

ARACALM se dializa muy débilmente.

Los datos farmacocinéticos limitados en sujetos ancianos (>65 años) muestran que se produce un aumento del 10%-30% en C_{max}, T_{1/2} 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

ARACALM 100 mg comprimidos y ARACALM 200 mg comprimidos:

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

ARACALM 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:

Polímeros metacrilato (Eudragit E100)
Dióxido de titanio (E171)
Talco
Esterato 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

ARACALM 100 mg comprimidos se presenta en envase de 60 comprimidos en blister de PVC/ALUMINIO.

ARACALM 200 mg comprimidos se presenta en envase de 60 comprimidos en blister de PVC/ALUMINIO.

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación ARACALM

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
e-mail: info@arafarma.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO