

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amisulprida Mylan 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 400 mg de amisulprida.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 130,25 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película, blanco, con forma de cápsula, grabado con “AS 400” en una cara y una ranura en la otra, de dimensiones 18 mm x 7,7 mm.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Amisulprida Mylan está indicado para el tratamiento de trastornos esquizofrénicos agudos y crónicos con:

- Síntomas positivos (como delirio, alucinaciones, trastornos del pensamiento, hostilidad, suspicacia) y/o
- síntomas negativos (síndrome deficitario) como embotamiento afectivo, retraimiento emocional y social. Incluidos los pacientes con síntomas negativos predominantes.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Síntomas positivos:

Para episodios psicóticos agudos, se recomienda una dosis diaria de entre 400 mg y 800 mg.

En determinados casos, la dosis diaria puede aumentarse hasta 1.200 mg. Dosis superiores a 1.200 mg/día no han sido estudiadas en profundidad en cuanto a seguridad, por lo tanto, no deben utilizarse.

No se requiere ningún ajuste de la dosis específico al iniciar el tratamiento. La dosis se debe ajustar de acuerdo a la respuesta individual.

Para pacientes con síntomas negativos y positivos mixtos, las dosis se deben ajustar a fin de obtener un control óptimo de los síntomas positivos.

El tratamiento de mantenimiento debe establecerse de forma individualizada con la mínima dosis eficaz.

Síntomas negativos predominantes (síndrome deficitario)

Se recomienda una dosis diaria de entre 50 mg y 300 mg. Las dosis se deben ajustar individualmente.

Amisulprida Mylan se puede administrar una vez al día en dosis de hasta 300 mg; las dosis superiores se deben administrar dos veces al día.

Debe usarse la mínima dosis eficaz.

Poblaciones especiales

Pacientes mayores de 65 años

No se recomienda el tratamiento de pacientes de edad avanzada. La seguridad de amisulprida ha sido examinada en un número limitado de pacientes de edad avanzada. Si el tratamiento con amisulprida es absolutamente necesario, debe utilizarse con especial precaución debido a 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 ha sido establecida en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos disponibles sobre el uso de amisulprida en adolescentes con esquizofrenia son limitados. Por lo tanto, no se recomienda el uso de amisulprida en adolescentes de 15 a 18 años hasta que se disponga de más datos. Si es absolutamente necesario, el tratamiento lo debe iniciar y controlar un médico con experiencia en el tratamiento de la esquizofrenia en este grupo de edad. El uso de amisulprida está contraindicado en menores de 15 años (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 (CL_{Cr}) entre 30-60 ml/min y a una tercera parte en pacientes con CL_{Cr} entre 10-30 ml/min. Puesto que no hay experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave ($CL_{Cr} < 10$ ml/min) no se debe utilizar amisulprida en estos pacientes (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

Dado que el fármaco se metaboliza escasamente, no debe ser necesario reducir la dosis.

Duración del tratamiento

Se dispone de datos de ensayos clínicos controlados de 1 año de duración. El médico responsable del tratamiento debe determinar su duración.

A fin de evitar síntomas de abstinencia, el tratamiento se debe retirar gradualmente (ver sección 4.4).

Si la dosis no es factible a esta concentración, están comercializadas otras concentraciones del fármaco.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos se deben tragar enteros o partidos por la mitad, con una cantidad suficiente de líquido. Amisulprida Mylan se puede administrar independientemente de las comidas.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tumores concomitantes dependientes de prolactina, p. ej., prolactinomas hipofisarios o cáncer de mama.
- Feocromocitoma.

- Menores de 15 años (ver sección 4.2).
- En combinación con levodopa (ver sección 4.5).
- En combinación con los siguientes medicamentos que podrían inducir *Torsade de Pointes* (ver sección 4.5):
 - Antiarrítmicos de la clase Ia como quinidina y disopiramida.
 - Antiarrítmicos de la clase III como amiodarona y sotalol.
 - Otros medicamentos como bepridil, cisaprida, sultoprida, tioridazina, metadona, eritromicina (aplicación intravenosa), vincamina (aplicación intravenosa), halofantrina, pentamidina, esparfloxacino, antifúngicos azólicos.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se ha notificado toxicidad hepática grave con el uso de amisulprida. Los pacientes deben ser instruidos para informar de inmediato al médico acerca de signos tales como astenia, anorexia, náusea, vómitos, dolor abdominal o ictericia. Las investigaciones que incluyen el examen clínico y la evaluación biológica de la función hepática deben realizarse de inmediato (ver sección 4.8).

Al igual que otros neurolepticos, puede producirse síndrome neuroleptico maligno, una complicación potencialmente mortal, caracterizada por hipertermia, rigidez muscular e inestabilidad autónoma, y CPK elevada. En caso de hipertermia, sobre todo con dosis diarias altas, deben suprimirse todos los fármacos antipsicóticos incluyendo amisulprida.

Al igual que 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 debe utilizarse si no puede evitarse el tratamiento neuroleptico.

Prolongación del intervalo QT:

Amisulprida induce una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis (ver sección 4.8). Se sabe que este efecto potencia el riesgo de arritmias ventriculares graves como *Torsade de pointes*. Antes de cualquier administración, y si es posible de acuerdo con el estado clínico del paciente, se recomienda descartar los siguientes factores que podrían favorecer la incidencia de este trastorno del ritmo cardíaco:

- Bradicardia inferior a 55 lpm.
- Cardiopatías o antecedentes familiares de muerte súbita o prolongación del intervalo QT.
- Desequilibrio electrolítico, en particular hipopotasemia.
- Prolongación congénita del intervalo QT
- Tratamiento en curso con un medicamento que probablemente cause bradicardia pronunciada (<55 lpm), hipopotasemia, disminución de la conducción intracardíaca o prolongación del intervalo QT (ver sección 4.5).

Se recomienda un ECG basal antes del tratamiento en todos los pacientes, especialmente en los de edad avanzada y aquellos con antecedentes personales o familiares de cardiopatías, o resultados anómalos en la exploración clínica cardíaca. Durante el tratamiento, se debe valorar la necesidad de monitorización mediante ECG (p. ej., al aumentar la dosis) de forma individualizada para cada paciente. La dosis de amisulprida se debe reducir si el intervalo QT se prolonga y suspender si QTc >500 ms.

Se recomienda supervisar periódicamente los electrolitos, especialmente si el paciente está tomando diuréticos o durante una enfermedad intercurrente.

Se debe evitar el uso concomitante con antipsicóticos (ver sección 4.5).

Accidente cerebrovascular:

En ensayos clínicos aleatorizados versus placebo, realizados en una población de pacientes de edad avanzada con demencia y tratados con ciertos fármacos antipsicóticos atípicos, se ha observado un riesgo 3 veces mayor de sufrir acontecimientos cerebrovasculares. 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 de edad avanzada con demencia:

Los pacientes de edad avanzada 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 fueron variadas, la mayor parte de las muertes parece que fueron de naturaleza cardiovascular (p. ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (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.

Tromboembolia venosa:

Se han notificado casos de tromboembolia venosa (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan a menudo factores de riesgo adquiridos de TEV, todos los posibles factores de riesgo de TEV deben identificarse antes y durante el tratamiento con Amisulprida Mylan y tomarse medidas preventivas.

Cáncer de mama:

Amisulprida puede incrementar los niveles de prolactina. Por lo tanto, debe tenerse precaución y monitorizarse estrechamente a los pacientes con historia o antecedentes de cáncer de mama durante el tratamiento con amisulprida.

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.

Amisulprida puede reducir el umbral convulsivo. Así, los pacientes con antecedentes de crisis epilépticas deben ser monitorizados estrechamente durante el tratamiento con amisulprida.

Amisulprida se elimina por vía renal. En caso de insuficiencia renal, la dosis debe reducirse o podría considerarse el tratamiento intermitente (ver sección 4.2).

Amisulprida, al igual que otros neurolepticos, debe usarse con precaución en pacientes de edad avanzada ya que puede haber mayor riesgo de presentar hipotensión y sedación. También puede ser necesario reducir la dosis debido a insuficiencia renal.

Se han descrito síntomas de abstinencia, 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 se ha notificado la aparición repentina de trastornos de movimientos involuntarios (como acatisia, distonía y discinesia) con amisulprida. Por lo tanto, se aconseja la retirada gradual de amisulprida.

Se han notificado casos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con antipsicóticos como amisulprida. Infecciones sin explicación o fiebre pueden evidenciar discrasias sanguíneas (ver sección 4.8) y requieren una investigación hematológica inmediata.

Tumor benigno pituitario:

Amisulprida puede incrementar los niveles de prolactina. Se han observado casos de tumores benignos de la glándula pituitaria, tales como prolactinoma, durante el tratamiento con amisulprida (ver sección 4.8). En caso de niveles muy altos de prolactina o signos clínicos de tumor de pituitaria (como defectos del campo visual y dolor de cabeza), deben realizarse estudios diagnósticos por imagen de la pituitaria. Si se confirma el diagnóstico de tumor pituitario, el tratamiento con amisulprida debe interrumpirse (ver sección 4.3).

Amisulprida Mylan contiene lactosa

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociaciones contraindicadas (ver también sección 4.3):

- Medicamentos que podrían inducir *Torsades de pointes*:
 - Antiarrítmicos de la clase Ia como quinidina y disopiramida.
 - Antiarrítmicos de la clase III como amiodarona y sotalol.
 - Otros medicamentos como bepridil, cisaprida, sultoprida, tioridazina, metadona, eritromicina (aplicación intravenosa), vincamina (aplicación intravenosa), halofantrina, pentamidina, esparfloxacin, antifúngicos azólicos.
- Levodopa: antagonismo recíproco de efectos entre levodopa y neurolépticos. Amisulprida puede oponerse al efecto de los agonistas dopaminérgicos p. ej., bromocriptina, ropinirol.

Asociaciones no recomendadas:

- Medicamentos que aumentan el riesgo de *Torsade de pointes* o que podrían prolongar el intervalo QT:
 - Medicamentos inductores de bradicardia como los beta-bloqueantes, antagonistas del calcio inductores de bradicardia como diltiazem y verapamilo, clonidina, guanfacina y digitálicos
 - Medicamentos que provoquen hipopotasemia o un desequilibrio electrolítico: diuréticos hipopotasemiantes, laxantes estimulantes, anfotericina B (aplicación intravenosa), glucocorticoides y tetracosactida. Se debe corregir la hipopotasemia.
 - Antipsicóticos como pimozida y haloperidol.
 - Antidepresivos imipramínicos.
 - Litio.
 - Algunos antihistamínicos como astemizol y terfenadina.
 - Mefloquina.
- Amisulprida puede potenciar los efectos centrales del alcohol. Por tanto, no se debe consumir alcohol durante el tratamiento.

Asociaciones que requieren precauciones de uso:

El uso concomitante de los siguientes fármacos puede potenciar el efecto:

- Depresores del SNC incluyendo narcóticos, anestésicos, analgésicos, antihistamínicos sedantes H₁, barbitúricos, benzodiazepinas y otros ansiolíticos, clonidina y derivados.
- Agentes antihipertensivos y otros medicamentos hipotensores.

La administración conjunta de amisulprida y clozapina puede causar un aumento en los niveles plasmáticos de amisulprida.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos clínicos suficientes sobre la utilización de amisulprida en mujeres embarazadas. Por tanto, no se ha establecido la seguridad del uso de amisulprida durante el embarazo.

No se recomienda el uso de amisulprida durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces a no ser que los beneficios justifiquen los riesgos potenciales.

Amisulprida atraviesa la placenta.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos, como amisulprida, durante el tercer trimestre del embarazo tienen riesgo de sufrir reacciones adversas como síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración después del parto (ver sección 4.8). Se han notificado agitación, hipertonia, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o dificultad en la lactancia. Consecuentemente los recién nacidos deben monitorizarse cuidadosamente.

Lactancia

Amisulprida se excreta en la leche materna en una cantidad relevante por encima del valor aceptado del 10% de la dosis materna ajustada al peso en algunos casos, pero no se han evaluado las concentraciones en sangre en lactantes amamantados. No hay información suficiente sobre los cambios de amisulprida en recién nacidos/bebés. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o abstenerse de la terapia con amisulprida, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

En animales tratados, se observó una disminución en la fertilidad vinculada a los efectos farmacológicos del fármaco (efecto mediado por prolactina).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aunque se emplee siguiendo las recomendaciones, amisulprida puede causar somnolencia y visión borrosa, por lo tanto, la capacidad para conducir o utilizar máquinas puede verse afectada (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

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).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al fármaco
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Poco frecuentes	Leucopenia, neutropenia (ver sección 4.4)
	Raras	Agranulocitosis (ver sección 4.4)
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Poco frecuentes	Reacciones alérgicas
<i>Trastornos endocrinos</i>	Frecuentes	Aumento de los niveles plasmáticos de prolactina, que es reversible después de la interrupción de amisulprida. Esto puede resultar en: – galactorrea, – amenorrea o trastornos menstruales, – ginecomastia, – dolor o agrandamiento de los senos, – disfunción eréctil.
	Raras	Tumor hipofisario benigno como el prolactinoma (ver secciones

		4.3 y 4.4)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Poco frecuentes	Hiperglucemia (ver sección 4.4), hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia
	Raras	Hiponatremia Síndrome de la secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Frecuentes	Insomnio Ansiedad Agitación Disfunción orgásmica
	Poco frecuentes	Confusión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Muy frecuentes	Pueden ocurrir síntomas extrapiramidales ¹ : – temblor, – rigidez, – hipocinesia, – hipersalivación, – acatisia, – discinesia.
	Frecuentes	Puede aparecer distonía aguda (tortícolis espasmódica, crisis oculógira, trismo) ² Somnolencia
	Poco frecuentes	Se ha notificado discinesia tardía caracterizada por movimientos rítmicos e involuntarios principalmente de la lengua y/o la cara, generalmente después de la administración a largo plazo ³ Convulsiones
	Raras	Síntoma del síndrome neuroléptico maligno (ver sección 4.4), que es una complicación potencialmente mortal
	Frecuencia no conocida	Síndrome de piernas inquietas
<i>Trastornos oculares</i>	Frecuentes	Visión borrosa (ver sección 4.7)
<i>Trastornos cardiacos</i>	Poco frecuentes	Bradicardia
	Raras	Prolongación del intervalo QT Arritmias ventriculares como <i>Torsade de Pointes</i> , taquicardia ventricular, que pueden provocar fibrilación ventricular o paro cardíaco, muerte súbita (ver sección 4.4)
<i>Trastornos vasculares</i>	Frecuentes	Hipotensión
	Poco frecuentes	Aumento de la presión arterial
	Raras	Tromboembolismo venoso, incluyendo embolia pulmonar, a veces mortal y trombosis venosa profunda (ver sección 4.4)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Poco frecuentes	Congestión nasal Neumonía por aspiración (principalmente en asociación con otros antipsicóticos y depresores del SNC)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes	Estreñimiento Náuseas Vómitos Boca seca
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Poco frecuentes	Lesión hepatocelular
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Raras	Angioedema Urticaria
	Frecuencia no conocida	Reacción de fotosensibilidad
<i>Trastornos musculoesqueléticos</i>	Poco frecuentes	Osteopenia Osteoporosis

<i>y del tejido conjuntivo</i>		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Poco frecuentes	Retención urinaria
<i>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</i>	Frecuencia no conocida	Síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6)
<i>Exploraciones complementarias</i>	Frecuentes	Aumento de peso
	Poco frecuentes	Aumento de las enzimas hepáticas, principalmente transaminasas

¹ Estos síntomas son generalmente leves a dosis óptimas y parcialmente reversibles sin la interrupción de amisulprida tras la administración de medicamentos antiparkinsonianos. La incidencia de síntomas extrapiramidales, que está relacionada con la dosis, sigue siendo muy baja en el tratamiento de pacientes con síntomas predominantemente negativos con dosis de 50-300 mg/día.

² Esto es reversible sin la interrupción de amisulprida tras la administración de medicamentos antiparkinsonianos.

³ Los medicamentos antiparkinsonianos no se deben usar ya que es ineficaz y puede inducir un agravamiento de los síntomas.

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 caso de sobredosis es limitada. Se ha notificado intensificación de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco. Esto incluye somnolencia, sedación, hipotensión, síntomas extrapiramidales y coma. 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, la hemodiálisis no es útil para eliminar el fármaco.

No hay ningún antídoto específico para amisulprida. Por tanto, deben instaurarse las medidas de soporte apropiadas con una estrecha supervisión de las funciones vitales, incluida la monitorización cardíaca continua debido al riesgo de prolongación del intervalo QT hasta que el paciente se recupere.

Si se producen síntomas extrapiramidales graves, se deben administrar agentes anticolinérgicos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicolépticos, antipsicóticos.
Código ATC: N05AL05.

Amisulprida se une de manera selectiva con alta 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, α -adrenérgicos, histamínicos H_1 y colinérgicos. Además, amisulprida no se une a los receptores sigma.

En animales, a dosis elevadas bloquea los receptores dopaminérgicos situados en las estructuras límbicas en preferencia a los del cuerpo estriado. Con dosis bajas, bloquea preferentemente los receptores D_2/D_3 presinápticos y produce secreción de dopamina responsable de sus efectos desinhibitorios.

Este perfil farmacológico explica la eficacia clínica de amisulprida cuando se emplea para los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En 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 ± 3 y 54 ± 4 ng/ml después de una dosis de 50 mg. La biodisponibilidad absoluta es del 48 %.

Una comida rica en hidratos de carbono (que contenga un 68 % de líquidos) disminuye significativamente el AUC, $T_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{a}x}$ de amisulprida, 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.

Distribución

El volumen de distribución es de 5,8 l/kg, la fijación a proteínas plasmáticas es baja (16 %) y no se conocen interacciones farmacológicas.

Biotransformación

Amisulprida se metaboliza débilmente: se han identificado dos metabolitos inactivos que representan aproximadamente el 4 % de la dosis. No hay acumulación de amisulprida y su farmacocinética permanece sin cambios después de la administración de dosis repetidas.

Eliminación

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 del orden de 20 l/h o 330 ml/min.

Insuficiencia hepática:

Puesto que amisulprida se metaboliza débilmente, una reducción de la dosis no debe ser necesaria en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal:

La semivida de eliminación aumenta en pacientes con insuficiencia renal mientras que el aclaramiento sistémico se reduce en 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 es dializada muy débilmente.

Pacientes de edad avanzada

Los datos farmacocinéticos limitados en sujetos de edad avanzada (> 65 años) muestran que se produce un aumento del 10 %-30 % en la $C_{m\acute{a}x}$, $T_{1/2}$ 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

Una revisión general de estudios de seguridad concluidos indica que amisulprida carece de cualquier riesgo general órgano-específico, teratogénico, mutagénico o carcinogénico. 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.

En comparación con las dosis máximas recomendadas 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, relevante para el ser humano, en ratas a entre 1,5 y 4,5 veces el AUC humana esperada.

Se han realizado estudios de carcinogenicidad en ratón (120 mg/kg/d) y estudios reproductivos (160, 300 y 500 mg/kg/d) en rata, conejo y ratón, respectivamente. No se ha evaluado la exposición de los animales a amisulprida en estos últimos estudios.

En ensayos con animales, amisulprida provocó un efecto sobre el crecimiento y desarrollo fetal en dosis correspondientes a Dosis Equivalente Humana de 2000 mg/día y superior, para un paciente de 50 kg. No hubo evidencia de potencial teratogénico de amisulprida. No se han realizado estudios sobre el impacto del amisulprida en el comportamiento de la descendencia.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina (E460i)
Carboximetilalmidón sódico (tipo A) de patata
Hipromelosa (E464)
Estearato de magnesio (E572)

El recubrimiento pelicular contiene:
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 400

6.2. Incompatibilidades

No procede.

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

Envases con blísteres de PVC/aluminio que contienen:

Blísteres de 20, 30, 50, 60, 90 y 100 comprimidos.
Blísteres perforados unidos de 30 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

79566

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

Fecha de la primera autorización: 26/febrero/2015
Fecha de la última renovación: 19/febrero/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2020