

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amisulprida Mylan 100 mg comprimidos EFG

Amisulprida Mylan 200 mg comprimidos EFG

Amisulprida Mylan 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 100 mg de amisulprida.

Cada comprimido contiene 200 mg de amisulprida.

Cada comprimido contiene 400 mg de amisulprida.

Excipiente con efecto conocido:

Comprimido de 100 mg: Cada comprimido contiene 32,56 mg de lactosa monohidrato.

Comprimido de 200 mg: Cada comprimido contiene 65,12 mg de lactosa monohidrato.

Comprimido de 400 mg: Cada comprimido contiene 130,25 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido (100 mg, 200 mg).

Comprimido recubierto con película (400 mg).

100 mg: Comprimido redondo de color blanco grabado con “AMI”, “100” y una ranura en una cara y “G” en la otra cara, de 7,5 mm de diámetro.

200 mg: Comprimido redondo de color blanco grabado con “AMI”, “200” y una ranura en una cara y “G” en la otra cara, de 10 mm de diámetro.

400 mg: 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.

100 mg, 200 mg, 400 mg: 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).
- Lactancia (ver sección 4.6)
- En combinación con levodopa (ver sección 4.5).
- En combinación con los siguientes medicamentos que podrían inducir *Torsades 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**

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 intracardiaca 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 neurolépticos, 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).

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de 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 (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, esparfloxacino, 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 H<sub>1</sub>, barbitúricos, benzodiazepinas y otros ansiolíticos, clonidina y derivados.
- Agentes antihipertensivos y otros medicamentos hipotensores.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

En animales, amisulprida no mostró toxicidad en la reproducción. 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 clínicos 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. No se recomienda el uso del fármaco durante el embarazo a no ser que los beneficios justifiquen los riesgos potenciales.

El médico debe explicar de forma integral a las mujeres fértiles las opciones anticonceptivas eficaces antes del tratamiento.

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, hipertoniá, hipotonía, temblor, somnolencia, distrés respiratorio, o dificultad en la lactancia. Consecuentemente los recién nacidos deben monitorizarse estrechamente.

##### 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**

Aunque se emplee siguiendo las recomendaciones, amisulprida puede provocar somnolencia, de modo que la capacidad para conducir y 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).

##### Datos de ensayos clínicos

En ensayos clínicos controlados se han observado las siguientes reacciones adversas. En algunas circunstancias puede ser difícil diferenciar las reacciones adversas de los síntomas de la enfermedad subyacente.

##### Trastornos del sistema inmunológico:

*Poco frecuentes:* Reacciones alérgicas.

#### Trastornos endocrinos:

*Frecuentes:* Incremento de los niveles plasmáticos de prolactina que es reversible después de interrumpir la administración de amisulprida. Esto puede dar lugar a galactorrea, amenorrea, o trastornos menstruales, ginecomastia, dolor o hiperplasia en las mamas y disfunción eréctil.

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

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

#### Trastornos psiquiátricos:

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

#### Trastornos del sistema nervioso:

*Muy frecuentes:* Pueden ocurrir 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 espasmódica, crisis oculógira, trismo). Esto es reversible sin la interrupción de amisulprida después del tratamiento con un agente antiparkinsoniano. Somnolencia.

*Poco frecuentes:* 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 se debe utilizar porque es ineficaz y puede empeorar los síntomas. Convulsiones.

#### Trastornos cardíacos:

*Frecuentes:* Hipotensión.

*Poco frecuentes:* Bradicardia.

#### Trastornos gastrointestinales:

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

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

*Raras:* Síntomas de abstinencia agudos, incluyendo náuseas, vómitos e insomnio después de una interrupción brusca con dosis altas, también recurrencia de los síntomas psicóticos, aparición de trastornos de movimientos involuntarios (como acatisia, distonía y discinesia) (ver sección 4.4).

#### Exploraciones complementarias:

*Frecuentes:* Aumento de peso.

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

#### **Datos post-comercialización**

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

#### Trastornos endocrinos:

*Frecuencia no conocida:* Tumor benigno pituitario como prolactinoma (ver secciones 4.3 y 4.4).

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

*Frecuencia no conocida:* Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis (ver sección 4.4).

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

*Frecuencia no conocida:* Hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Hiponatremia, síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH).

#### Trastornos psiquiátricos:

*Frecuencia no conocida:* Confusión.

#### Trastornos del sistema nervioso:

*Frecuencia no conocida:* Síndrome neuroléptico maligno, que es una complicación potencialmente mortal (ver sección 4.4).

#### 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 4.4).

#### Trastornos vasculares:

*Frecuencia no conocida:* Tromboembolia venosa, incluyendo embolia pulmonar, a veces mortal, y trombosis venosa profunda (ver sección 4.4).

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

*Frecuencia no conocida:* Angioedema, urticaria.

#### Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales:

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

#### 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: antipsicóticos: benzamidas.

Código ATC: N05AL05.

Amisulprida se une de manera selectiva con alta 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,  $\alpha$ -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 dopaminérgicos situados en las estructuras límbicas en preferencia a los del cuerpo estriado. Con dosis bajas, bloquea preferentemente los receptores D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> 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  $39 \pm 3$  y  $54 \pm 4$  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<sub>máx</sub> y C<sub>máx</sub> 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  $C_{\text{máx}}$ ,  $T_{1/2}$  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.

## **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)

(400 mg solo)

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, 100, 120 (200 mg) y 150 (200 mg) comprimidos.  
Blísteres perforados unidos de 30 (100 mg, 400 mg) y 60 (100 mg, 200 mg) 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**

Amisulprida Mylan 100 mg comprimidos EFG: 78986  
Amisulprida Mylan 200 mg comprimidos EFG: 79565  
Amisulprida Mylan 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 79566

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

Fecha de la primera autorización: febrero 2015

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

Octubre 2016