

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AMISULPRIDA NORMON 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

AMISULPRIDA NORMON 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

AMISULPRIDA NORMON 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de AMISULPRIDA NORMON 100 mg contiene 100 mg de amisulprida.

Cada comprimido de AMISULPRIDA NORMON 200 mg contiene 200 mg de amisulprida.

Cada comprimido de AMISULPRIDA NORMON 400 mg contiene 400 mg de amisulprida.

Excipientes:

Cada comprimido de AMISULPRIDA NORMON 100 mg contiene:

Lactosa.....42,5 mg

Cada comprimido de AMISULPRIDA NORMON 200 mg contiene:

Lactosa.....85 mg

Cada comprimido de AMISULPRIDA NORMON 400 mg contiene:

Lactosa.....170 mg

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

AMISULPRIDA NORMON 100 mg comprimidos:

Redondos de color blanco o casi blanco y con serigrafía.

AMISULPRIDA NORMON 200 mg comprimidos

Redondos de color blanco o casi blanco y con serigrafía.

AMISULPRIDA NORMON 400 mg comprimidos:

Alargados, de color blanco o casi blanco y con serigrafía.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La amisulprida está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia.

4.2. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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.

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

Ancianos: Amisulprida debe usarse con precaución por un posible riesgo de hipotensión o sedación.

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

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.

4.3. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a amisulprida o a alguno de los excipientes del medicamento.
- Tumores concomitantes dependientes de 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)

4.4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Al igual que otros neurolépticos, puede producirse el síndrome neuroléptico maligno, caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma y CPK elevada. En el caso de hipertermia, sobre todo con dosis diarias altas, deben suprimirse todos los fármacos antipsicóticos incluyendo amisulprida (ver sección 4.8).

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*).

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 Normon y adoptar medidas preventivas.

Prolongación del intervalo QT

Amisulprida 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 potencian 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*).

Advertencia sobre excipientes:

Amisulprida Normon 100mg, 200mg y 400 mg comprimidos.

Estos medicamentos contienen lactosa. 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

Medicamentos que podrían inducir torsade de pointes:

- Agentes antiarrítmicos clase Ia tales como quinidina, disopiramida
- Agentes antiarrítmicos clase III tales como amiodarona, sotalol
- Otros medicamentos tales como bepridil, cisaprida, sultoprida, tioridazina, eritromicina EV, vincamina EV, halofantrina, pentamidina, esparfloxacino.

Levodopa: inhibición mutua de efectos entre levodopa y neurolépticos, por antagonismo a nivel de la acción dopaminérgica.

ASOCIACIONES NO RECOMENDADAS

Alcohol: Amisulprida 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 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: 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

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

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

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

Los recién nacidos que han estado expuestos a medicamentos antipsicóticos (incluido amisulprida) durante el tercer trimestre 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 han 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, se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con amisulprida.

4.7. EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Amisulprida 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$) y según la clasificación de órganos y sistemas:

Trastornos del Sistema Nervioso Central y Periférico

Muy frecuentes Pueden darse síntomas extrapiramidales: temblor, rigidez, hipocinesia, hipersalivación, acatisia. Estos síntomas son, en general, leves con dosis óptimas y parcialmente reversibles sin interrupción de amisulprida 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.

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

Muy raras Se han descrito casos de síndrome neuroléptico maligno (*ver sección 4.4*).

Casos de convulsiones

Reacciones adversas observadas en niños

Muy frecuentes Insomnio.

Frecuentes Somnolencia, ansiedad, agitación.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes Estreñimiento, náuseas, vómitos, sequedad de boca.

Trastornos endocrinos

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

Trastornos cardiovasculares

Raras Hipotensión y bradicardia. Casos de prolongación del intervalo QT

Muy raras Torsades de pointes

Trastornos hepatobiliares

Muy raras Elevación de las enzimas hepáticas, principalmente transaminasas.

Trastornos generales

Frecuentes La terapia con amisulprida puede provocar aumento de peso.

Raras Reacciones alérgicas

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales:

Frecuencia desconocida: Síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6).

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso incluyendo embolia pulmonar y casos de trombosis venosa profunda con medicamentos antipsicóticos (frecuencia desconocida).

4.9. SOBREDOSIS

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

En casos de sobredosis aguda, debe tenerse en cuenta la posibilidad de ingesta de múltiples fármacos. Debido a que amisulprida 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 D₂/D₃ del receptor dopaminérgico humano mientras que carece de afinidad por los subtipos D₁, D₄ y D₅ del receptor.

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

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

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

Con dosis bajas, se bloquean preferentemente los receptores D₂/D₃ presinápticos y produce secreción de dopamina 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

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 ± 3 y 54 ± 4 ng/ml después de una dosis de 50 mg.

El volumen de distribución es de 5,8 l/kg. Como la fijación a proteínas plasmáticas es baja (16%), las interacciones farmacológicas son poco probables.

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

Amisulprida se elimina inalterado por la orina. El 50% de una dosis intravenosa se excreta por la orina, eliminándose el 90% durante las primeras 24 horas. El aclaramiento renal es de 20 l/h 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_{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 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 Cmax, T1/2 y AUC después de una dosis oral única de 50 mg. No hay datos disponibles después de dosis repetidas.

5.3. DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

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

Los cambios observados en ratas y perros con dosis por debajo de la dosis máxima tolerada son efectos farmacológicos o bien carecen de significación toxicológica importante bajo estas condiciones. Comparados con las dosis recomendadas máximas en seres humanos, las dosis máximas toleradas son 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

AMISULPRIDA NORMON 100 mg comprimidos / AMISULPRIDA NORMON 200 mg comprimidos / AMISULPRIDA NORMON 400 mg comprimidos

Núcleo:

Lactosa monohidrato.

Celulosa microcristalina.

Carmelosa de sodio.

Carboximetilalmidón sódico de patata sin gluten.

Sílice coloidal.

Talco.

Acido esteárico.

Estearato de magnesio.

Recubrimiento:

Hipromelosa.

Dióxido de titanio.

Macrogol 6000.

6.2. INCOMPATIBILIDADES

No se conocen.

6.3. PERÍODO DE VALIDEZ

2 años.

6.4. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No se precisan condiciones especiales de conservación.

6.5. NATURALEZA Y CONTENIDO DEL RECIPIENTE

AMISULPRIDA NORMON 100 mg comprimidos: Blister de PVC/aluminio conteniendo 60 comprimidos.

AMISULPRIDA NORMON 200 mg comprimidos: Blister de PVC/aluminio conteniendo 60 comprimidos.

AMISULPRIDA NORMON 400 mg comprimidos: Blister de PVC/aluminio conteniendo 30 comprimidos.

6.6. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

LABORATORIOS NORMON S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos- Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AMISULPRIDA NORMON 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 69796

AMISULPRIDA NORMON 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 69797

AMISULPRIDA NORMON 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 69798

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN

Mayo de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2012