

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SULAMID 50 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: amisulpride 50 mg

Eccipienti con effetti noti: Lattosio monoidrato 34,8 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

Trattamento (a breve-medio termine) della distimia.

Agenzia Italiana del Farmaco

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Una compressa al giorno o secondo parere medico.

Pazienti anziani: La sicurezza di amisulpride è stata valutata in un numero limitato di pazienti anziani. Amisulpride deve essere usata con particolare attenzione a causa di un possibile rischio di ipotensione e sedazione. La posologia deve essere attentamente stabilita dal Medico che dovrà valutare una eventuale riduzione del dosaggio sopraindicato. Può essere anche richiesta una riduzione del dosaggio in caso di insufficienza renale.

Bambini: l'efficacia e la sicurezza di amisulpride dalla pubertà all'età di 18 anni non sono state stabilite. Pertanto, l'uso di amisulpride dalla pubertà all'età di 18 anni non è raccomandato. Amisulpride è controindicato nei bambini fino alla pubertà poiché la sua sicurezza non è stata ancora stabilita (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza renale: amisulpride viene eliminata per via renale. In caso di insufficienza renale, la dose deve essere ridotta della metà nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 30 e 60 ml/min e a un terzo nei pazienti con clearance compresa tra 10 e 30 ml/min. Non essendo disponibili dati in pazienti con grave insufficienza renale (clearance creatinina <10 ml/min) si raccomanda la massima cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza epatica: amisulpride è scarsamente metabolizzata, non è pertanto necessaria una riduzione della dose.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

Feocromocitoma.

Concomitanza di tumori prolattino-dipendenti come ad esempio i prolattinomi dell'ipofisi e i tumori mammari.

Da non usarsi in caso di gravidanza accertata o presunta e durante l'allattamento. In donne in età fertile che non usino adeguati mezzi contraccettivi.

Da non usarsi nell'età pediatrica e, comunque, impiegare solo a pubertà terminata.

Associazione con i seguenti farmaci, per la possibile insorgenza di torsioni di punta:

- antiaritmici di classe Ia quali chinidina, disopiramide;
- antiaritmici di classe III quali amiodarone, sotalolo;
- altri farmaci quali bepridil, cisapride, sultopride, tioridazina, metadone, eritromicina e.v., vincamina e.v., halofantrina, pentamidina, sparfloxacin (vedere paragrafo 4.5).

Associazione con levodopa (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

- In corso di trattamento con farmaci neurolettici è stato riportato un complesso di sintomi, potenzialmente fatale, denominato Sindrome Neurolettica Maligna. Tale sindrome è caratterizzata da: iperpiressia, rigidità muscolare, acinesia, disturbi vegetativi (irregolarità del polso e della pressione arteriosa, sudorazione, tachicardia, aritmia), valori elevati della creatinfosfochinasi, alterazioni dello stato di coscienza che possono progredire fino allo stupore e al coma. In caso di ipertermia, particolarmente ad alte dosi, il trattamento con tutti i farmaci antipsicotici, compresa amisulpride, deve essere sospeso.
- Come per gli altri antidopaminergici, particolare cautela è richiesta nella prescrizione di amisulpride a pazienti parkinsoniani, in quanto si può avere un peggioramento della malattia. Amisulpride deve essere utilizzata soltanto quando il trattamento neurolettico non può essere evitato.
- Prolungamento dell'intervallo QT
Usare con cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari o con una storia familiare di prolungamento QT.
Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici.
Amisulpride determina un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.8). È noto che questo effetto aumenta il rischio di aritmie ventricolari gravi, quali torsioni di punta.
Prima della somministrazione e, se possibile, in funzione dello stato clinico del paziente, si raccomanda il monitoraggio dei fattori che potrebbero favorire l'insorgenza di tale disturbo del ritmo, quali ad esempio:
 - bradicardia inferiore a 55 battiti al minuto;
 - squilibrio elettrolitico, in particolare ipokaliemia;
 - intervallo QT prolungato congenito o acquisito;
 - trattamento in corso con farmaci in grado di indurre marcata bradicardia (<55 bpm), ipokaliemia, diminuzione della conduzione intracardiaca o prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.5).
- Eventi cerebrovascolari
In studi clinici randomizzati *versus* placebo condotti in una popolazione di pazienti anziani con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici è stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non è noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Sulamid deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per ictus.
- Pazienti anziani con demenza
Pazienti anziani con psicosi correlate alla demenza trattati con farmaci antipsicotici presentano un aumento del rischio di morte.

Le analisi di diciassette studi clinici controllati verso placebo (durata modale 10 settimane), su pazienti che, in gran parte, assumevano farmaci antipsicotici atipici, hanno rivelato un rischio di morte, nei pazienti trattati con il farmaco, da 1,6 a 1,7 volte rispetto a quello rilevato nei pazienti trattati con placebo. Nel corso di uno studio controllato, di 10 settimane, la percentuale dei decessi nei pazienti trattati con il farmaco è stata di circa il 4,5%, rispetto al 2,6% di quella del gruppo trattato con placebo.

Sebbene le cause di morte durante gli studi clinici con antipsicotici atipici siano state varie, la maggior parte è sembrata essere o di natura cardiovascolare (ad es. insufficienza cardiaca, morte improvvisa) o infettiva (ad es. polmonite).

Studi osservazionali suggeriscono che, come con i farmaci antipsicotici atipici, anche il trattamento con farmaci antipsicotici convenzionali possa incrementare la mortalità.

La misura in cui il rilievo di una maggiore mortalità negli studi osservazionali può essere attribuita ai farmaci antipsicotici piuttosto che ad alcune caratteristiche peculiari dei pazienti non è chiara.

- **Tromboembolia venosa**

Casi di tromboembolia venosa (TEV) sono stati riportati con farmaci antipsicotici.

Dal momento che i pazienti trattati con antipsicotici presentano spesso fattori di rischio acquisiti per la TEV, tutti i possibili fattori di rischio per la TEV devono essere identificati, prima e durante il trattamento con Sulamid e devono essere adottate delle misure preventive.

- In pazienti trattati con alcuni antipsicotici atipici, fra cui amisulpride, è stata osservata iperglicemia. Pertanto i pazienti con diagnosi certa di diabete mellito o con fattori di rischio per diabete dovranno essere sottoposti a un appropriato monitoraggio glicemico se in terapia con amisulpride.

- Amisulpride può abbassare la soglia epilettogena. Pertanto i pazienti con anamnesi positiva per episodi epilettici devono venire strettamente seguiti durante il trattamento.

- Poiché il farmaco è eliminato per via renale, in caso di insufficienza renale la dose deve essere ridotta o può essere prescritto un trattamento intermittente (vedere paragrafo 4.2).

- Nei pazienti anziani amisulpride, come gli altri farmaci neurolettici, deve essere utilizzata con particolare cautela per il possibile rischio di ipotensione e sedazione. Può anche essere richiesta una riduzione del dosaggio in caso di insufficienza renale.

- Dopo interruzione repentina di alte dosi terapeutiche di farmaci antipsicotici sono stati descritti sintomi da astinenza, che comprendono nausea, vomito e insonnia. Possono anche ripresentarsi sintomi psicotici e, con amisulpride, è stata riportata l'insorgenza di disordini del movimento involontario (quali acatisia, distonia e discinesia). Pertanto si raccomanda l'interruzione graduale di amisulpride.

- Con gli antipsicotici, compreso Sulamid, sono state segnalate leucopenia, neutropenia e agranulocitosi. Infezioni inspiegabili o febbre possono indicare discrasia ematica (vedere paragrafo 4.8), che richiedono un'immediata indagine ematologica.

- Allattamento: l'uso di Sulamid durante l'allattamento non è raccomandato (vedere paragrafo 4.6).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

SULAMID contiene **lattosio**. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri farmaci ed altre forme di interazione

L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del Medico onde evitare inattesi effetti indesiderati da interazione.

Quando i neurolettici sono somministrati in concomitanza con farmaci che prolungano il QT il rischio di insorgenza di aritmie cardiache aumenta.

Associazioni controindicate

Farmaci in grado di provocare torsioni di punta:

- antiaritmici di classe Ia, quali chinidina, disopiramide;
- antiaritmici di classe III, quali amiodarone, sotalolo;
- altri farmaci quali bepridil, cisapride, sultopride, tioridazina, metadone, eritromicina e.v., vincamina e.v., halofantrina, pentamidina, sparfloxacin.

Levodopa: antagonismo reciproco degli effetti tra levodopa e neurolettici. Amisulpride può contrastare l'effetto degli agonisti dopaminergici come bromocriptina e ropinirolo.

Non somministrare in concomitanza con farmaci che determinano alterazioni degli elettroliti, come ad esempio farmaci che provocano ipokalemia quali diuretici ipokalemici, lassativi stimolanti, amfotericina B e.v., glicocorticoidi, tetracosactidi.

L'ipokalemia deve essere corretta.

Associazioni sconsigliate

Amisulpride può aumentare gli effetti centrali dell'alcol.

Farmaci che aumentano il rischio di torsioni di punta o possono prolungare il QT:

- farmaci che inducono bradicardia: beta-bloccanti, bloccanti del canale del calcio quali diltiazem e verapamil, clonidina, guanfacina; digitalici.
- neurolettici quali pimozide, aloperidolo, antidepressivi imipraminici, litio

- alcuni antistaminici
- alcuni antimalarici (per esempio la meflochina)

Associazioni da considerare con attenzione

- depressivi del SNC: ipnotici, tranquillanti, anestetici, analgesici, antistaminici H1 sedanti, barbiturici, benzodiazepine e altri ansiolitici, clonidina e derivati.
- farmaci antiipertensivi e altri medicinali ipotensivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

È controindicato in caso di gravidanza accertata o presunta.

I neonati esposti agli antipsicotici convenzionali o atipici, incluso Sulamid, durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita (vedere paragrafo 4.8). Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio, disturbi dell'assunzione di cibo. Pertanto i neonati dovrebbero essere attentamente monitorati.

Non sono stati osservati effetti teratogeni.

Allattamento

Non è noto se amisulpride venga escreta nel latte materno; pertanto l'allattamento al seno non è raccomandato.

Fertilità

Nell'animale amisulpride non ha evidenziato tossicità diretta sulla funzione riproduttiva. È stato osservato un calo di fertilità legato agli effetti farmacologici del farmaco (effetto mediato dalla prolattina).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Anche quando impiegata secondo quanto raccomandato, amisulpride può causare sonnolenza e quindi può essere alterata la capacità di guidare autoveicoli o di utilizzare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti collaterali sono stati ordinati in classi di frequenze, utilizzando la seguente convenzione:

molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$; $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); rari ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); molto rari ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Dati da Studi Clinici

I seguenti effetti collaterali sono stati osservati in studi clinici controllati. Si deve notare come in alcuni casi può essere difficile distinguere gli eventi avversi dai sintomi della sottostante malattia.

- Patologie del Sistema Nervoso

Molto comuni: Possono comparire sintomi extrapiramidali come: tremore, rigidità, ipocinesia, ipersalivazione, acatisia, discinesia. Questi sintomi sono generalmente lievi ai dosaggi ottimali e parzialmente reversibili con la somministrazione di farmaci antiparkinson, anche senza la sospensione di amisulpride. L'incidenza di sintomi extrapiramidali, correlata alla dose, rimane estremamente bassa a dosi comprese fra 50 e 300 mg/die.

Comuni: Può comparire distonia acuta (torcicollo spasmodico, crisi oculogire, trisma), che è reversibile con la somministrazione di un farmaco antiparkinson, anche senza sospendere la terapia con amisulpride.
Sonnolenza.

Non Comuni: È stata riportata discinesia tardiva caratterizzata da movimenti ritmici involontari prevalentemente a carico della lingua e/o del viso, generalmente come con tutti i neurolettici dopo trattamenti a lungo termine. Il trattamento con farmaci antiparkinson è inefficace o può indurre l'aggravamento dei sintomi.
Convulsioni.

- Disturbi Psichiatrici

Comuni: Insonnia, ansia, agitazione, eccitabilità psicomotoria, anomalie dell'orgasmo.

Frequenza non nota: Confusione

- Patologie Gastrointestinali

Comuni: stipsi, nausea, vomito, secchezza delle fauci.

- Patologie Endocrine

Comuni: Amisulpride causa un aumento dei livelli di prolattina plasmatica reversibile dopo la sospensione del farmaco. Tale aumento può essere associato alla comparsa di galattorrea, amenorrea, dismenorrea, ginecomastia, dolore al seno e disfunzione erettile.

- Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione

Non comuni: Iperglicemia (vedere paragrafo 4.4).
Frequenza non nota: Ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia.

- Patologie Cardiovascolari

Comuni: ipotensione.

Non Comuni: bradicardia.

- Esami diagnostici

Comuni: aumento di peso.

Non Comuni: innalzamento degli enzimi epatici soprattutto transaminasi.

- Disturbi del Sistema Immunitario

Agenzia Italiana del Farmaco

Non Comuni: Reazioni allergiche.

Sono stati anche osservati: tendenza a brividi di debole intensità, dispnea di debole intensità, dolori muscolari.

Dati da post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate solo come segnalazioni spontanee:

- Patologie del Sistema Emolinfopoietico

Frequenza non nota: leucopenia, neutropenia e agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4).

- Patologie del Sistema Nervoso

Frequenza non nota: Sindrome Neurolettica Maligna, che è una complicanza potenzialmente fatale (vedere paragrafo 4.4).

- Patologie Cardiache

Frequenza non nota: prolungamento del QT, aritmie ventricolari come torsione di punta, tachicardia ventricolare, che possono portare a fibrillazione ventricolare o arresto cardiaco, morte improvvisa (vedere paragrafo 4.4.).

- Patologie vascolari

Agenzia Italiana del Farmaco

Frequenza non nota: Tromboembolia venosa, inclusa embolia polmonare, qualche volta fatale, e trombosi venosa profonda (vedere paragrafo 4.4).

- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Frequenza non nota: angioedema, orticaria.

- Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali

Frequenza non nota: Sindrome da astinenza neonatale, sintomi extrapiramidali (vedere paragrafo 4.6).

Segnalazione degli effetti indesiderati

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo "www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza con amisulpride in caso di sovradosaggio è limitata. È stata riportata una accentuazione degli effetti farmacologici noti del farmaco. Questi includono sonnolenza, sedazione, ipotensione, sintomi extrapiramidali e coma. Casi con esito fatale sono stati riportati soprattutto in combinazione con altri agenti psicotropi.

In caso di sovradosaggio acuto, si deve considerare la possibilità di assunzione di più farmaci.

Poiché amisulpride è scarsamente dializzata, l'emodialisi non è utile per eliminare il farmaco. Non esiste un antidoto specifico. Devono pertanto essere istituite appropriate misure terapeutiche ed una stretta sorveglianza delle funzioni vitali: continuo monitoraggio cardiaco (rischio prolungamento intervallo QT) fino a quando il paziente non si sia stabilizzato. Se compaiono sintomi extrapiramidali gravi, devono essere somministrati farmaci anticolinergici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà Farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicolettici, benzamidi - Codice ATC: N05AL05

Amisulpride è una molecola appartenente al gruppo delle benzamidi sostituite.

Amisulpride si lega selettivamente con alto grado di affinità ai sottotipi dei recettori dopaminergici umani D2 e D3 mentre non ha alcuna affinità per i sottotipi dei recettori D1, D4 e D5.

Amisulpride non ha affinità per i recettori serotoninergici, α -adrenergici, H1 istaminergici e colinergici, inoltre non si lega ai siti sigma.

Nell'animale, amisulpride, a dosi elevate, blocca principalmente i recettori D2 post-sinaptici situati nelle strutture limbiche rispetto a quelli situati nel corpo striato. Essa non induce catalessi e dopo trattamento ripetuto non si sviluppa ipersensibilità dei recettori dopaminergici D2.

A basse dosi, amisulpride blocca preferenzialmente i recettori pre-sinaptici D2/D3, inducendo un rilascio di dopamina responsabile degli effetti disinibenti del farmaco.

Inoltre, la ridotta tendenza di amisulpride a produrre effetti indesiderati extrapiramidali può essere in relazione alla sua attività preferenziale a livello limbico.

5.2 Proprietà Farmacocinetiche

Nell'uomo, amisulpride presenta due picchi di assorbimento, il primo si raggiunge rapidamente un'ora dopo la somministrazione e il secondo dopo 3-4 ore. Le concentrazioni plasmatiche corrispondenti sono 39 ± 3 e 54 ± 4 ng/ml dopo somministrazione di 50 mg.

Il volume di distribuzione è di 5,8 litri/Kg. Dal momento che il legame proteico è basso (16%) le interazioni con altri farmaci sono improbabili.

La biodisponibilità assoluta è del 48%. Amisulpride è poco metabolizzata: sono stati identificati due metaboliti inattivi, corrispondenti approssimativamente al 4% della dose. Non si verifica accumulo e la cinetica resta immutata dopo somministrazione di dosi ripetute. Dopo una somministrazione orale l'emivita di eliminazione di amisulpride è approssimativamente di 12 ore.

Amisulpride viene eliminata nelle urine in forma immutata. Il 50% di una dose endovenosa viene escreta nelle urine, il 90% del quale viene eliminato nelle prime 24 ore. La clearance renale è dell'ordine di 20 l/h o di 330 ml/min.

Un pasto ricco di carboidrati (con la parte liquida pari al 68%) diminuisce in modo significativo le AUC, T_{max} e C_{max} di amisulpride, mentre nessuna modifica si evidenzia dopo un pasto a alto contenuto di grassi. Tuttavia non è noto il significato di tali dati nella pratica clinica.

Insufficienza renale: l'emivita di eliminazione è immutata nei pazienti con insufficienza renale, mentre la clearance sistemica si riduce di 2,5-3 volte. L'AUC di amisulpride aumenta di due volte in caso di insufficienza renale lieve e di circa 10 volte in caso di insufficienza renale moderata. L'esperienza è tuttavia limitata e non esistono dati relativi a dosi superiori a 50 mg.

Amisulpride è scarsamente dializzata.

Nel paziente anziano (>65 anni) i dati farmacocinetici sono limitati e dimostrano che si verifica un aumento del 10-30% a livello di C_{max} , $T_{1/2}$ e AUC, dopo somministrazione di una dose orale di 50 mg. Non sono disponibili dati a dosi ripetute.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Una valutazione globale degli studi di tollerabilità condotti indica che amisulpride è priva di rischi generali, organo-specifici, teratogeni, mutageni e carcinogeni. Le alterazioni osservate nel ratto e nel cane a dosi inferiori alla massima tollerata sono, nelle condizioni previste dalla sperimentazione, o dipendenti dall'effetto farmacologico o prive di significato tossicologico rilevante. È stato verificato che le dosi massime tollerate nel ratto (200 mg/Kg/die) e nel cane (120 mg/Kg/die) espresse come AUC, sono rispettivamente 2 e 7 volte maggiori in confronto ai dosaggi massimi raccomandati nell'uomo. Nessun rischio carcinogeno, rilevante per l'uomo, è stato identificato nel topo (fino a 120 mg/Kg/die) e nel ratto (fino a 240 mg/Kg/die), che corrisponde per il ratto a 1,5-4,5 volte la AUC attesa per l'uomo.

Gli studi sulla riproduzione nel ratto, nel coniglio e nel topo non hanno evidenziato alcun potenziale teratogeno o embriotossico del farmaco.

Amisulpride è altresì sprovvista di potenziale mutageno (5 test di mutagenesi).

Gli effetti riscontrati sono quelli attribuibili a tutti i prodotti antidopaminergici. La loro azione antagonista si manifesta sui recettori dell'adenoipofisi favorendo la liberazione di prolattina che influenza a distanza l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

carbossimetilamido sodico (tipo A), **lattosio monoidrato**, cellulosa microcristallina, ipromellosa, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatola di 12 compresse in blister opacizzato PVC/alluminio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LABORATORI BALDACCI S.p.A- Via San Michele degli Scalzi 73 - 56124 PISA

Su licenza SANOFI-AVENTIS S.p.A

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 027547013

9.DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 5 marzo 1993

Rinnovo: 5 marzo 2008

10.DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Determinazione AIFA del