

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amisulpride Mylan Generics 50 mg compresse
Amisulpride Mylan Generics 100 mg compresse
Amisulpride Mylan Generics 200 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di amisulpride
Ogni compressa contiene 100 mg di amisulpride
Ogni compressa contiene 200 mg di amisulpride.

Eccipienti con effetto noto

Ogni compressa contiene 25 mg di lattosio monoidrato
Ogni compressa contiene 50 mg di lattosio monoidrato
Ogni compressa contiene 100 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Amisulpride Mylan Generics 50 mg: compresse bianco-biancastre, rotonde, del diametro di 6,0 mm, biconvesse, con una linea di rottura su di un lato.

Amisulpride Mylan Generics 100 mg: compresse bianco-biancastre, rotonde, del diametro di 8,0 mm, piatte, con una linea di rottura su di un lato.

Amisulpride Mylan Generics 200 mg: compresse bianco-biancastre, rotonde, del diametro di 11,0 mm, piatte, con una linea di rottura su di un lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Amisulpride Mylan Generics è indicato per il trattamento di disturbi schizofrenici acuti e cronici:

- Sintomi positivi con deliri, allucinazioni, disturbi del pensiero, ostilità e comportamento sospettoso.
- Sintomi principalmente negativi (sindrome da deficit) con appiattimento affettivo, astinenza emotiva e sociale.

Amisulpride Mylan Generics controlla anche sintomi secondari negativi in condizioni produttive e così pure disturbi affettivi come umore depresso o ritardo.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

Per gli episodi psicotici acuti, la dose orale raccomandata varia da 400 a 800 mg/die. In singoli casi, la dose giornaliera può essere aumentata fino a 1200 mg. Dosi superiori a 1200 mg/die non sono state adeguatamente valutate per quanto riguarda la sicurezza e non devono pertanto essere utilizzate. Non è richiesta una titolazione specifica quando si inizia il trattamento con Amisulpride Mylan Generics. Le dosi devono essere adattate a seconda della risposta individuale. Il trattamento di mantenimento deve essere stabilito individualmente in base alla dose minima efficace.

Nei pazienti con sintomi misti positivi e negativi, le dosi devono essere adattate per ottenere un controllo ottimale dei sintomi positivi.

Per i pazienti caratterizzati da sintomi prevalentemente negativi, si raccomandano dosi orali tra 50 mg/die e 300 mg/die. Le dosi devono essere adattate individualmente.

Amisulpride Mylan Generics può essere somministrato per via orale una volta al giorno ad una dose fino a 400 mg. Dosaggi più elevati devono essere suddivisi in 2 somministrazioni.

Anziani

La sicurezza di amisulpride è stata esaminata in un numero limitato di pazienti anziani. Amisulpride Mylan Generics deve essere usato con particolare cautela a causa del possibile rischio di ipotensione o sedazione (vedere paragrafo 5.2). Può essere necessaria una riduzione del dosaggio a causa di una riduzione della funzionalità renale.

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di amisulpride dalla pubertà all'età di 18 anni non sono state stabilite. Ci sono solo pochi dati disponibili sull'uso di amisulpride negli adolescenti affetti da schizofrenia. Pertanto, l'uso di amisulpride dalla pubertà fino all'età di 18 anni non è raccomandato, poiché la sua sicurezza non è stata ancora stabilita (vedere paragrafo 4.3)

Compromissione renale

Amisulpride Mylan Generics viene eliminato per via renale. In caso di insufficienza renale, la dose deve essere ridotta della metà in pazienti con clearance della creatinina (CRCL) compresa tra 30 e 60 ml/min e ad un terzo nei pazienti con CRCL compresa tra 10 e 30 ml/min. Poiché non vi è esperienza nei soggetti con grave compromissione renale (CRCL < 10 ml/min), si raccomanda particolare cautela in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Poiché l'amisulpride viene scarsamente metabolizzato, non è necessaria una riduzione della dose.

Modo di somministrazione:

Amisulpride Mylan Generics può essere somministrato indipendentemente dai pasti. Le compresse devono essere assunte intere o divise in due, con una sufficiente quantità di liquido.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Tumori prolattino-dipendenti concomitanti (ad es. prolattinomi dell'ipofisi o cancro della mammella).
- Feocromocitoma.
- Bambini fino alla pubertà.
- Allattamento.
- In combinazione con levodopa (vedere paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Come con altri neurolettici, può manifestarsi la Sindrome Neurolettica Maligna, una complicanza potenzialmente mortale, caratterizzata da ipertermia, aumento della rigidità muscolare, instabilità del sistema nervoso autonomo, alterazioni dello stato di coscienza ed aumento della CPK. In caso di ipertermia, in particolare con elevate dosi giornaliere, tutti i medicinali antipsicotici, inclusa Amisulpride Mylan Generics, devono essere sospesi.

Amisulpride Mylan Generics viene eliminato per via renale. In caso di insufficienza renale, la dose deve essere diminuita e deve essere considerato un trattamento intermittente (vedere paragrafo 4.2).

Amisulpride Mylan Generics può abbassare la soglia convulsiva. Pertanto, i pazienti con storia clinica di crisi epilettiche devono essere monitorati attentamente durante la terapia con amisulpride.

Negli anziani, la terapia con amisulpride, come con altri neurolettici, deve essere utilizzata con particolare cautela, a causa del possibile rischio di ipotensione o sedazione. Una riduzione del dosaggio può essere necessaria anche in caso di insufficienza renale.

Come con altri agenti antidopaminergici, si deve usare cautela anche nel prescrivere Amisulpride Mylan Generics a pazienti con Morbo di Parkinson, perché può causare un peggioramento della malattia. Amisulpride Mylan Generics deve essere usato solo quando un trattamento neurolettico non può essere evitato.

Prolungamento dell'intervallo QT

Amisulpride produce un prolungamento dell'intervallo QT. È noto che questo effetto potenzia il rischio di gravi aritmie ventricolari come le "torsioni di punta".

Si deve usare cautela quando amisulpride è prescritto a pazienti con disturbi cardiovascolari noti o storia familiare di prolungamento dell'intervallo QT, e l'uso concomitante di neurolettici deve essere evitato.

È necessario usare particolare cautela anche nelle seguenti situazioni:

- bradicardia significativa
- prolungamento congenito dell'intervallo QT
- squilibrio elettrolitico, in particolare ipokaliemia, ipomagnesemia
- trattamento concomitante con medicinali che possono produrre prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).

Ictus

In studi clinici randomizzati vs. placebo, condotti in una popolazione di pazienti anziani con demenza e trattati con alcuni medicinali antipsicotici atipici, è stato osservato un aumento di 3 volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo dell'aumento di tale rischio è sconosciuto. Non può essere escluso un aumento del rischio con altri medicinali antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Amisulpride Mylan Generics deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per l'ictus.

Tromboembolia venosa

Casi di tromboembolia venosa (TEV) sono stati riportati con l'uso di farmaci antipsicotici. Poiché i pazienti trattati con medicinali antipsicotici presentano spesso fattori di rischio acquisiti per TEV, tutti i possibili fattori di rischio per TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con Amisulpride Mylan Generics e devono essere intraprese misure preventive.

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

Cancro della mammella

L'amisulpride può aumentare i livelli di prolattina nel plasma. È necessario prestare attenzione e monitorare i pazienti con una storia personale o familiare di tumore al seno, durante la terapia con amisulpride. Amisulpride è controindicato nei pazienti con tumore al seno (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Pazienti anziani con demenza

In una meta-analisi di diciassette studi clinici controllati verso placebo, su pazienti anziani con psicosi correlate alla demenza che assumevano farmaci antipsicotici atipici, è stato osservato un aumento della mortalità. Il rischio di morte osservato è stato 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 antipsicotici atipici 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.

Amisulpride Mylan Generics non è autorizzata per il trattamento di pazienti con disturbi comportamentali correlati alla demenza.

Altro

È stata riscontrata iperglicemia in pazienti trattati con medicinali antipsicotici atipici, inclusa amisulpride. Pertanto i pazienti con una diagnosi accertata di diabete mellito o con fattori di rischio per il diabete, che iniziano una terapia con amisulpride, devono essere sottoposti ad un adeguato monitoraggio della glicemia.

Deve essere evitata la prescrizione concomitante di altri antipsicotici.

Sintomi da astinenza, inclusi nausea, vomito e insonnia, sono stati descritti in seguito ad interruzione improvvisa di dosi elevate di medicinali antipsicotici. Può verificarsi anche la ricomparsa dei sintomi psicotici ed è stata riportata con amisulpride la comparsa di disturbi con movimenti involontari (come acatisia, distonia e discinesia). Pertanto, si consiglia una sospensione graduale di Amisulpride Mylan Generics.

Tumore benigno dell'ipofisi

L'amisulpride può aumentare i livelli di prolattina. Durante la terapia con amisulpride sono stati osservati casi di tumore benigno dell'ipofisi come il prolattinoma. In caso di livelli molto elevati di prolattina o segni clinici di tumore pituitario (come difetti del campo visivo e cefalea), devono essere effettuati esami di diagnostica per immagini dell'ipofisi. Se la diagnosi di tumore dell'ipofisi è confermata, il trattamento con amisulpride deve essere interrotto.

Lattosio

Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza totale di lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio, non devono prendere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di una mmole di sodio (23 mg) per compressa, vale a dire che è praticamente "privo di sodio".

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Associazioni controindicate:

Levodopa: antagonismo reciproco di effetti tra levodopa e neurolettici. L'amisulpride può contrastare gli effetti degli agonisti della dopamina, ad es. bromocriptina, ropirinolo.

Associazioni che non sono raccomandate:

Amisulpride Mylan Generics può aumentare gli effetti dell'alcol.

Associazioni che devono essere valutate:

- Depressivi del SNC inclusi gli oppioidi, anestetici, analgesici, antistaminici-H1 sedativi, barbiturici, benzodiazepine ed altri ansiolitici, clonidina e derivati.
- Medicinali antiipertensivi ed altri farmaci ipotensivi.
- La somministrazione concomitante di amisulpride con clozapina può portare ad un aumento dei livelli plasmatici della amisulpride.
- Si raccomanda cautela nel prescrivere amisulpride con farmaci noti per prolungare l'intervallo QT, ad esempio antiaritmici di classe IA (ad esempio, chinidina, disopiramide) e antiaritmici di classe III (es. amiodarone, sotalolo), alcuni antistaminici, alcuni antipsicotici ed alcuni antimalarici (ad esempio, meflochina) (vedere paragrafo 4.4).

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Amisulpride non ha dimostrato una tossicità sulla funzione riproduttiva negli studi sugli animali. È stata riscontrata ridotta fertilità associata agli effetti farmacologici del medicinale (mediante la prolattina). Non è stato rilevato alcun effetto teratogeno di amisulpride.

Sono disponibili solo dati clinici molto limitati sulla somministrazione del medicinale durante la gravidanza. Pertanto la sicurezza dell'amisulpride durante la gravidanza nell'uomo non è stata accertata. L'uso del medicinale durante la gravidanza non è raccomandato a meno che i benefici superino i possibili rischi.

I neonati esposti ad antipsicotici (incluso amisulpride) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse come sintomi extrapiramidali e/o sindrome da astinenza che possono variare per gravità e durata dopo il parto (vedere paragrafo 4.8). Sono stati segnalati agitazione, ipertonìa, ipotono, tremore, sonnolenza, distress respiratorio, o disturbi alimentari. Di conseguenza, i neonati devono essere attentamente monitorati.

Allattamento

Non è noto se l'amisulpride sia escreto nel latte materno. Pertanto l'allattamento è controindicato.

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

Amisulpride Mylan Generics può causare sonnolenza e visione offuscata e pertanto riduce la capacità di guidare veicoli ed usare macchinari, anche quando usato alle dosi raccomandate (vedere paragrafo 4.8).

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono stati ordinati in classi di frequenze, utilizzando la seguente convenzione: Molto comuni ($\geq 1/10$), Comuni ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), Non comuni ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), Rari ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$), Molto rari ($< 1/10.000$), frequenza non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Entro ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Disturbi del sistema emolinfopoietico:

Non comuni: leucopenia, neutropenia (vedere paragrafo 4.4)

Raro: agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4).

Patologie renali e urinarie:

Non comune: ritenzione urinaria.

Patologie del sistema immunitario:

Non comuni: reazioni allergiche.

Patologie endocrine:

Comuni: l'amisulpride causa un aumento dei livelli plasmatici di prolattina, che è reversibile in seguito a sospensione del trattamento. Questo può causare galattorrea, amenorrea o disordini mestruali, ginecomastia, dolore al seno, disfunzione erettile.

Rari: tumore benigno dell'ipofisi, come il prolattinoma (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non comuni: iperglicemia (vedere paragrafo 4.4), ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia.

Rari: iponatremia, Sindrome dell'inappropriata secrezione dell'ormone diuretico (SIADH)

Disturbi psichiatrici:

Comuni: insonnia, ansia, agitazione, disfunzione dell'orgasmo.

Non comune: confusione.

Patologie del sistema nervoso:

Molto comuni: possono comparire sintomi extrapiramidali come tremore, rigidità, ipocinesia, ipersalivazione, acatisia, discinesie. Questi sintomi sono in genere lievi al dosaggio ottimale e parzialmente reversibili, senza sospensione dell'amisulpride, dopo somministrazione di medicinali anti-parkinson. L'incidenza di sintomi extrapiramidali, che è dose-correlata, rimane molto bassa nel trattamento di pazienti con sintomi negativi predominanti, a dosi comprese fra 50 e 300 mg/die.

Comuni:

- Può manifestarsi distonia acuta (torcicollo spasmodico, crisi oculogire, trisma). Questo disturbo è reversibile senza sospensione dell'amisulpride, dopo somministrazione di medicinali anti-parkinson.
- Sonnolenza

Non comuni:

- Sono state riscontrate discinesie tardive caratterizzate da movimenti ritmici involontari, principalmente della lingua e/o del viso, di solito dopo somministrazione a lungo termine. I medicinali anti-parkinson sono inefficaci o possono indurre un aggravamento dei sintomi.
- Convulsioni.

Rari: Sindrome Neurolettica Maligna, una complicazione potenzialmente fatale (vedere paragrafo 4.4).

Patologie oculari:

Comune: visione annebbiata (vedere paragrafo 4.7).

Patologie cardiache:

Comune: prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4)

Non comune: bradicardia.

Rari: aritmie ventricolari, ad es. torsione di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare, arresto cardiaco, morte improvvisa (sezione 4.4).

Disturbi vascolari:

Comune: ipotensione

Non comune: aumento della pressione arteriosa

Rari: tromboembolia venosa, inclusa embolia polmonare che in certi casi può essere fatale e trombosi venosa profonda (vedere paragrafo 4.4)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comuni: congestione nasale, polmonite da aspirazione (principalmente in associazione con altri antipsicotici e depressivi del SNC).

Patologie gastrointestinali:

Comuni: stitichezza, nausea, vomito, bocca secca.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Rari: angioedema, orticaria.

Patologie del tessuto muscoloscheletrico e connettivo:

Non comuni: osteopenia, osteoporosi.

Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali

Frequenza non nota: sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6).

Esami diagnostici

Comuni: aumento del peso

Non comuni: aumento degli enzimi epatici, principalmente delle transaminasi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9. Sovradosaggio

L'esperienza con casi di sovradosaggio è limitata. È stata riportata un'esagerazione degli effetti farmacologici del farmaco con sintomi quali sonnolenza e sedazione, coma, ipotensione e sintomi extrapiramidali. Casi con esito fatale sono stati riportati soprattutto in combinazione con altri agenti psicotropi.

In caso di sovradosaggio acuto, deve essere considerata la possibilità di assunzione di più farmaci.

Poiché l'amisulpride viene scarsamente dializzato, l'emodialisi non è utile per eliminare il farmaco.

Non si dispone di un antidoto specifico per l'amisulpride. Pertanto devono essere stabilite appropriate misure di supporto con attenta supervisione delle funzioni vitali, incluso monitoraggio cardiaco continuo a causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QT, fino a completa guarigione del paziente.

Se compaiono sintomi extrapiramidali gravi, si devono somministrare agenti anticolinergici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Classificazione farmacoterapeutica: psicolettici, antipsicotici, benzamidi. Codice ATC: N05AL05.

L'Amisulpride si lega selettivamente, con elevata affinità, ai recettori dopaminergici del sottotipo D₂/D₃ mentre è privo di affinità per i sottotipi D₁, D₄ e D₅.

A differenza dei neurolettici classici ed atipici, l'amisulpride non ha affinità per i recettori della serotonina, alfa-adrenergici, H₁-istaminici e colinergici. Inoltre l'amisulpride non si lega ai recettori sigma.

In studi sugli animali, l'amisulpride, ad alti dosaggi, blocca di preferenza i recettori dopaminergici localizzati nel sistema limbico rispetto a quelli nello striato. All'opposto dei neurolettici classici, non causa catalessi e non si sviluppa ipersensibilità ai recettori dopaminergici D₂dopo l'uso ripetuto. A bassi dosaggi, blocca preferenzialmente i recettori presinaptici D₂/D₃, causando rilascio di dopamina, responsabile dei suoi effetti disinibitori.

Questo profilo farmacologico atipico può spiegare l'effetto anti-psicotico dell'amisulpride a dosi più elevate mediante il blocco del recettore post-sinaptico dopaminergico ed il suo effetto sui sintomi negativi a dosaggi più bassi, causato dall'inibizione dei recettori pre-sinaptici della dopamina. La diminuita incidenza dei sintomi extrapiramidali può essere causata dall'attività preferenziale sul sistema limbico.

In studi clinici, che hanno monitorato pazienti con riacutizzazioni della schizofrenia, l'amisulpride ha ridotto significativamente i sintomi secondari negativi, come pure sono diminuiti i sintomi affettivi e psicomotori.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nell'uomo, l'amisulpride mostra due picchi di assorbimento: uno che viene raggiunto rapidamente, un'ora dopo l'assunzione della dose, ed un secondo tra 3 e 4 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche corrispondenti sono 39 ± 3 e 54 ± 4 ng/ml dopo una dose di 50 mg.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è 5,8 l/kg, il legame con le proteine plasmatiche è basso (16%) e non sono conosciute interazioni del farmaco. La biodisponibilità assoluta è del 48%.

Biotrasformazione

L'amisulpride viene scarsamente metabolizzato: sono stati identificati due metaboliti inattivi che costituiscono circa il 4% della dose. Non vi è accumulo di amisulpride e la sua farmacocinetica rimane invariata dopo somministrazione di dosi ripetute.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione dell'amisulpride è di circa 12 ore dopo somministrazione orale di una dose. L'amisulpride viene eliminato in forma immodificata nelle urine. Il 50% di una dose e.v. viene escreta attraverso le urine, di cui il 90% nelle prime 24 ore. La clearance renale è dell'ordine di 20 l/h o 330 ml/min. Un pasto ricco di carboidrati (contenente il 68% di liquidi) diminuisce significativamente le AUC, T_{max} e C_{max} dell'amisulpride, mentre non sono stati rilevati cambiamenti dopo un pasto ricco di grassi. Tuttavia, il significato di questi dati nell'uso clinico di routine è sconosciuto.

Compromissione epatica: poiché il farmaco viene scarsamente metabolizzato, non è necessario ridurre il dosaggio nei pazienti con insufficienza epatica.

Compromissione renale: l'emivita di eliminazione rimane immutata nei pazienti con insufficienza renale mentre la clearance sistemica risulta ridotta di un fattore da 2,5 a 3. L'AUC dell'amisulpride nell'insufficienza renale lieve aumenta di 2 volte e di quasi 10 volte nell'insufficienza renale moderata (vedere paragrafo 4.2). Tuttavia l'esperienza è limitata e non vi sono dati con dosi maggiori di 50 mg.

L'amisulpride viene scarsamente dializzato.

Dati limitati di farmacocinetica nei soggetti anziani (> 65 anni) dimostrano che vi è un aumento del 10-30% della C_{max}, T_{1/2} ed AUC dopo somministrazione orale di una dose singola di 50 mg. Non sono disponibili dati dopo somministrazioni ripetute.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Una revisione globale degli studi di sicurezza completati indica che l'amisulpride non presenta rischi generali, organo-specifici, teratogeni, mutageni o carcinogenici. Le alterazioni osservate nei ratti e nei cani a dosi inferiori alla massima dose tollerata sono effetti farmacologici o sono privi di un significato tossicologico importante in queste condizioni. Rispetto ai dosaggi massimi raccomandati nell'uomo, le dosi massime tollerate sono 2 e 7 volte maggiori nel ratto (200 mg/kg/die) e nel cane (120 mg/kg/die), il che corrisponde ad una AUC nel ratto 1,5 - 4,5 volte maggiore rispetto all'uomo.

Sono stati effettuati uno studio di carcinogenicità nel topo (120 mg/kg/die) e alcuni studi riproduttivi (160, 300 e 500 mg/kg/die rispettivamente nel ratto, nel coniglio e nel topo). L'esposizione degli animali ad amisulpride nel corso di questi ultimi studi non è stata valutata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Metilcellulosa
Sodio amido glicolato (Tipo A)
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

36 mesi.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Amisulpride Mylan Generics 50 mg: PVC/Alluminio blister da 10, 12, 20, 30, 60 o 90 compresse.

Amisulpride Mylan Generics 100 mg: PVC/Alluminio blister da 10, 30 o 60 compresse.

Amisulpride Mylan Generics 200 mg: PVC/Alluminio blister da 10, 30, 60, 90, 120 o 150 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.a.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

50 mg compresse 10 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 039402019
50 mg compresse 20 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 039402021
50 mg compresse 12 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 039402033
50 mg compresse 30 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 039402045
50 mg compresse 60 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 039402058
50 mg compresse 90 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 039402060
100 mg compresse 10 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 039402072
100 mg compresse 30 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 039402084
100 mg compresse 60 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 039402096
200 mg compresse 10 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 039402108
200 mg compresse 30 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 039402110
200 mg compresse 60 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 039402122
200 mg compresse 90 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 039402134
200 mg compresse 120 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 039402146
200 mg compresse 150 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 039402159

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Febbraio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amisulpride Mylan Generics 400 mg Compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 400 mg di amisulpride.

Eccipienti con effetto noto

Ogni compressa contiene 200 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film.

Compresse bianco-biancastre, a forma di capsula, 18 x 8 mm, rivestite con film, con una linea di rottura su di un lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Amisulpride Mylan Generics è indicato per il trattamento di disturbi schizofrenici acuti e cronici:

- Sintomi positivi con deliri, allucinazioni, disturbi del pensiero, ostilità e comportamento sospettoso.
- Sintomi principalmente negativi (sindrome da deficit) con appiattimento affettivo, astinenza emotiva e sociale.

Amisulpride Mylan Generics controlla anche sintomi secondari negativi in condizioni produttive e così pure disturbi affettivi come umore depresso o ritardo.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

Per gli episodi psicotici acuti, la dose orale raccomandata varia da 400 a 800 mg/die. In singoli casi, la dose giornaliera può essere aumentata fino a 1200 mg. Dosi superiori a 1200 mg/die non sono state adeguatamente valutate per quanto riguarda la sicurezza e non devono pertanto essere utilizzate. Non è richiesta una titolazione specifica quando si inizia il trattamento con Amisulpride Mylan Generics. Le dosi devono essere adattate a seconda della risposta individuale. Il trattamento di mantenimento deve essere stabilito individualmente in base alla dose minima efficace.

Nei pazienti con sintomi misti positivi e negativi, le dosi devono essere adattate per ottenere un controllo ottimale dei sintomi positivi.

Per i pazienti caratterizzati da sintomi prevalentemente negativi, si raccomandano dosi orali tra 50 mg/die e 300 mg/die. Le dosi devono essere adattate individualmente.

Amisulpride Mylan Generics può essere somministrato per via orale una volta al giorno ad una dose fino a 400 mg. Dosaggi più elevati devono essere suddivisi in 2 somministrazioni.

Anziani

La sicurezza di amisulpride è stata esaminata in un numero limitato di pazienti anziani. Amisulpride Mylan Generics deve essere usato con particolare cautela a causa del possibile rischio di ipotensione o sedazione (vedere paragrafo 5.2). Può essere necessaria una riduzione del dosaggio a causa di una riduzione della funzionalità renale.

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di amisulpride dalla pubertà all'età di 18 anni non sono state stabilite. Ci sono solo pochi dati disponibili sull'uso di amisulpride negli adolescenti affetti da schizofrenia. Pertanto, l'uso di amisulpride dalla pubertà fino all'età di 18 anni non è raccomandato, poiché la sua sicurezza non è stata ancora stabilita (vedere paragrafo 4.3)

Compromissione renale

Amisulpride Mylan Generics viene eliminato per via renale. In caso di insufficienza renale, la dose deve essere ridotta della metà in pazienti con clearance della creatinina (CRCL) compresa tra 30 e 60 ml/min e ad un terzo nei pazienti con CRCL compresa tra 10 e 30 ml/min. Poiché non vi è esperienza nei soggetti con grave compromissione renale (CRCL < 10 ml/min), si raccomanda particolare cautela in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Poiché l'amisulpride viene scarsamente metabolizzato, non è pertanto necessaria una riduzione della dose.

Modo di somministrazione:

Amisulpride Mylan Generics può essere somministrato indipendentemente dai pasti. Le compresse devono essere assunte intere o divise in due, con una sufficiente quantità di liquido.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Tumori prolattino-dipendenti concomitanti (ad es. prolattinomi dell'ipofisi o cancro della mammella)
- Feocromocitoma.
- Bambini fino alla pubertà.
- Allattamento.
- In combinazione con levodopa (vedere paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Come con altri neurolettici, può manifestarsi la Sindrome Neurolettica Maligna, una complicanza potenzialmente mortale, caratterizzata da ipertermia, aumento della rigidità muscolare, instabilità del sistema nervoso autonomo, alterazioni dello stato di coscienza ed aumento della CPK. In caso di ipertermia, in particolare con elevate dosi giornaliere, tutti i medicinali antipsicotici, inclusa Amisulpride Mylan Generics, devono essere sospesi.

Amisulpride Mylan Generics viene eliminato per via renale. In caso di insufficienza renale, la dose deve essere diminuita e deve essere considerato un trattamento intermittente (vedere paragrafo 4.2).

Amisulpride Mylan Generics può abbassare la soglia convulsiva. Pertanto i pazienti con storia clinica di crisi epilettiche devono essere monitorati attentamente durante la terapia con amisulpride. Negli anziani, la terapia con amisulpride, come con altri neurolettici, deve essere utilizzata con particolare cautela, a causa del possibile rischio di ipotensione o sedazione. Una riduzione del dosaggio può essere necessaria anche in caso di insufficienza renale.

Come con altri agenti antidopaminergici, si deve usare cautela anche nel prescrivere Amisulpride Mylan Generics a pazienti con Morbo di Parkinson, perché può causare un peggioramento della malattia. Amisulpride Mylan Generics deve essere usato solo quando un trattamento neurolettico non può essere evitato.

Prolungamento dell'intervallo QT

Amisulpride produce un prolungamento dell'intervallo QT. È noto che questo effetto potenzia il rischio di gravi aritmie ventricolari come le "torsioni di punta".

Si deve usare cautela quando amisulpride è prescritto a pazienti con disturbi cardiovascolari noti o storia familiare di prolungamento dell'intervallo QT, e l'uso concomitante di neurolettici deve essere evitato.

È necessario usare particolare cautela anche nelle seguenti situazioni:

- bradicardia significativa
- prolungamento congenito dell'intervallo QT
- squilibrio elettrolitico, in particolare ipokaliemia, ipomagnesemia
- trattamento concomitante con medicinali che possono produrre prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).

Ictus

In studi clinici randomizzati vs. placebo, condotti in una popolazione di pazienti anziani con demenza e trattati con alcuni medicinali antipsicotici atipici, è stato osservato un aumento di 3 volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo dell'aumento di tale rischio è sconosciuto. Non può essere escluso un aumento del rischio con altri medicinali antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Amisulpride Mylan Generics deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per l'ictus.

Tromboembolia venosa

Casi di tromboembolia venosa (TEV) sono stati riportati con l'uso di farmaci antipsicotici. Poiché i pazienti trattati con medicinali antipsicotici presentano spesso fattori di rischio acquisiti per TEV, tutti i possibili fattori di rischio per TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con Amisulpride Mylan Generics e devono essere intraprese misure preventive.

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

Cancro della mammella

L'amisulpride può aumentare i livelli di prolattina nel plasma. È necessario prestare attenzione e monitorare i pazienti con una storia personale o familiare di tumore al seno, durante la terapia con amisulpride. Amisulpride è controindicato nei pazienti con tumore al seno (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Pazienti anziani con demenza

In una meta-analisi di diciassette studi clinici controllati verso placebo, su pazienti anziani con psicosi correlate alla demenza che assumevano farmaci antipsicotici atipici, è stato osservato un aumento della mortalità. Il rischio di morte osservato è stato 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 antipsicotici atipici 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.

Amisulpride Mylan Generics non è autorizzata per il trattamento di pazienti con disturbi comportamentali correlati alla demenza.

Altro

È stata riscontrata iperglicemia in pazienti trattati con medicinali antipsicotici atipici, inclusa amisulpride. Pertanto i pazienti con una diagnosi accertata di diabete mellito o con fattori di rischio per il diabete, che iniziano una terapia con Amisulpride Mylan Generics, devono essere sottoposti ad un adeguato monitoraggio della glicemia.

Deve essere evitata la prescrizione concomitante di altri antipsicotici.

Sintomi da astinenza, inclusi nausea, vomito e insonnia, sono stati descritti in seguito ad interruzione improvvisa di dosi elevate di medicinali antipsicotici. Può verificarsi anche la ricomparsa dei sintomi psicotici ed è stata riportata con amisulpride la comparsa di disturbi con movimenti involontari (come acatisia, distonia e discinesia). Pertanto, si consiglia una sospensione graduale di Amisulpride Mylan Generics.

Tumore benigno dell'ipofisi

L'amisulpride può aumentare i livelli di prolattina. Durante la terapia con amisulpride sono stati osservati casi di tumore benigno dell'ipofisi come il prolattinoma. In caso di livelli molto elevati di prolattina o segni clinici di tumore pituitario (come difetti del campo visivo e cefalea), devono essere effettuati esami di diagnostica per immagini dell'ipofisi. Se la diagnosi di tumore dell'ipofisi è confermata, il trattamento con amisulpride deve essere interrotto.

Lattosio

Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza totale di lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio, non devono prendere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di una mmole di sodio (23 mg) per compressa, vale a dire che è praticamente "privo di sodio".

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Associazioni controindicate:

Levodopa: antagonismo reciproco di effetti tra levodopa e neurolettici. L'amisulpride può contrastare gli effetti degli agonisti della dopamina, ad es. bromocriptina, ropirinolo.

Associazioni che non sono raccomandate:

Amisulpride Mylan Generics può aumentare gli effetti dell'alcol.

Associazioni che devono essere valutate:

- Depressivi del SNC inclusi gli oppioidi, anestetici, analgesici, antistaminici-H1 sedativi, barbiturici, benzodiazepine ed altri ansiolitici, clonidina e derivati.
- Medicinali antiipertensivi ed altri farmaci ipotensivi.
- La somministrazione concomitante di amisulpride con clozapina può portare ad un aumento dei livelli plasmatici della amisulpride.
- Si raccomanda cautela nel prescrivere amisulpride con farmaci noti per prolungare l'intervallo QT, ad esempio antiaritmici di classe IA (ad esempio, chinidina, disopiramide) e antiaritmici di classe III (es. amiodarone, sotalolo), alcuni antistaminici, alcuni antipsicotici ed alcuni antimalarici (ad esempio, meflochina) (vedere paragrafo 4.4).

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Amisulpride non ha dimostrato una tossicità sulla funzione riproduttiva negli studi sugli animali. È stata riscontrata ridotta fertilità associata agli effetti farmacologici del medicinale (mediante la prolattina). Non è stato rilevato alcun effetto teratogeno di amisulpride.

Sono disponibili solo dati clinici molto limitati sulla somministrazione del medicinale durante la gravidanza. Pertanto la sicurezza dell'amisulpride durante la gravidanza nell'uomo non è stata accertata. L'uso del medicinale durante la gravidanza non è raccomandato a meno che i benefici superino i possibili rischi.

I neonati esposti ad antipsicotici (incluso amisulpride) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse come sintomi extrapiramidali e/o sindrome da astinenza che possono variare per gravità e durata dopo il parto (vedere paragrafo 4.8). Sono stati segnalati agitazione, ipertonia, ipotono, tremore, sonnolenza, distress respiratorio, o disturbi alimentari. Di conseguenza, i neonati devono essere attentamente monitorati.

Allattamento

Non è noto se l'amisulpride sia escreto nel latte materno. Pertanto l'allattamento è controindicato.

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

Amisulpride Mylan Generics può causare sonnolenza e visione offuscata e pertanto riduce la capacità di guidare veicoli ed usare macchinari, anche quando usato alle dosi raccomandate (vedere paragrafo 4.8).

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono stati ordinati in classi di frequenze, utilizzando la seguente convenzione: Molto comuni ($\geq 1/10$), Comuni ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), Non comuni ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), Rari ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$), Molto rari ($< 1/10.000$), frequenza non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Entro ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Disturbi del sistema emolinfopoietico:

Non comuni: leucopenia, neutropenia (vedere paragrafo 4.4)

Raro: agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4).

Patologie renali e urinarie:

Non comune: ritenzione urinaria.

Patologie del sistema immunitario:

Non comuni: reazioni allergiche.

Patologie endocrine:

Comuni: l'amisulpride causa un aumento dei livelli plasmatici di prolattina, che è reversibile in seguito a sospensione del trattamento. Questo può causare galattorrea, amenorrea o disordini mestruali, ginecomastia, dolore al seno, disfunzione erettile.

Rari: tumore benigno dell'ipofisi, come il prolattinoma (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non comuni: iperglicemia (vedere paragrafo 4.4), ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia.

Rari: iponatremia, sindrome dell'inappropriata secrezione dell'ormone diuretico (SIADH)

Disturbi psichiatrici:

Comuni: insonnia, ansia, agitazione, disfunzione dell'orgasmo.

Non comune: confusione.

Patologie del sistema nervoso:

Molto comuni: possono comparire sintomi extrapiramidali come tremore, rigidità, ipocinesia, ipersalivazione, acatisia, discinesie. Questi sintomi sono in genere lievi al dosaggio ottimale e parzialmente reversibili, senza sospensione dell'amisulpride, dopo somministrazione di medicinali anti-parkinson. L'incidenza di sintomi extrapiramidali, che è dose-correlata, rimane molto bassa nel trattamento di pazienti con sintomi negativi predominanti, a dosi comprese fra 50 e 300 mg/die.

Comuni:

- Può manifestarsi distonia acuta (spasmodici, crisi oculogire, trisma). Questo disturbo è reversibile senza sospensione dell'amisulpride, dopo somministrazione di medicinali anti-parkinson.
- Sonnolenza

Non comuni:

- Sono state riscontrate discinesie tardive caratterizzate da movimenti ritmici involontari, principalmente della lingua e/o del viso, di solito dopo somministrazione a lungo termine. I medicinali anti-parkinson sono inefficaci o possono indurre un aggravamento dei sintomi.
- Convulsioni.

Rari: Sindrome Neurolettica Maligna, una complicazione potenzialmente fatale (vedere paragrafo 4.4).

Patologie oculari:

Comune: visione offuscata (vedere paragrafo 4.7).

Patologie cardiache:

Comune: prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4)

Non comune: bradicardia.

Rari: aritmie ventricolari, ad es. torsione di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare, arresto cardiaco, morte improvvisa (sezione 4.4).

Disturbi vascolari:

Comune: ipotensione

Non comune: aumento della pressione arteriosa

Rari: tromboembolia venosa, inclusa embolia polmonare che in certi casi può essere fatale e trombosi venosa profonda (vedere paragrafo 4.4)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comuni: congestione nasale, polmonite da aspirazione (principalmente in associazione con altri antipsicotici e depressivi del SNC).

Patologie gastrointestinali:

Comuni: stitichezza, nausea, vomito, bocca secca.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Rari: angioedema, orticaria.

Patologie del tessuto muscoloscheletrico e connettivo:

Non comuni: osteopenia, osteoporosi

Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali:

Frequenza non nota: sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6).

Esami diagnostici

Comune: aumento del peso

Non comuni: aumento degli enzimi epatici, principalmente delle transaminasi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9. Sovradosaggio

L'esperienza con casi di sovradosaggio è limitata. È stata riportata un'esagerazione degli effetti farmacologici del farmaco con sintomi quali sonnolenza e sedazione, coma, ipotensione e sintomi extrapiramidali. Casi con esito fatale sono stati riportati soprattutto in combinazione con altri agenti psicotropi.

In caso di sovradosaggio acuto, deve essere considerata la possibilità di assunzione di più farmaci.

Poiché l'amisulpride viene scarsamente dializzato, l'emodialisi non è utile per eliminare il farmaco.

Non si dispone di un antidoto specifico per l'amisulpride. Pertanto devono essere stabilite appropriate misure di supporto con attenta supervisione delle funzioni vitali, incluso monitoraggio cardiaco continuo a causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QT, fino a completa guarigione del paziente. Se compaiono sintomi extrapiramidali gravi, si devono somministrare agenti anticolinergici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Classificazione farmacoterapeutica: psicolettici, antipsicotici, benzamidi. Codice ATC: N05AL05.

L'amisulpride si lega selettivamente, con elevata affinità, ai recettori dopaminergici del sottotipo D₂/D₃ mentre è privo di affinità per i sottotipi D₁, D₄ e D₅.

A differenza dei neurolettici classici ed atipici, l'amisulpride non ha affinità per i recettori della serotonina, alfa-adrenergici, H₁-istaminici e colinergici. Inoltre l'amisulpride non si lega ai recettori sigma.

In studi sugli animali, l'amisulpride, ad alti dosaggi, blocca di preferenza i recettori dopaminergici localizzati nel sistema limbico rispetto a quelli nello striato. All'opposto dei neurolettici classici, non causa catalessi e non si sviluppa ipersensibilità ai recettori dopaminergici D₂ dopo l'uso ripetuto. A bassi dosaggi, blocca preferenzialmente i recettori presinaptici D₂/D₃, causando rilascio di dopamina, responsabile dei suoi effetti disinibitori.

Questo profilo farmacologico atipico può spiegare l'effetto anti-psicotico dell'amisulpride a dosi più elevate mediante il blocco del recettore post-sinaptico dopaminergico ed il suo effetto sui sintomi negativi a dosaggi più bassi, causato dall'inibizione dei recettori pre-sinaptici della dopamina. La diminuita incidenza dei sintomi extrapiramidali può essere causata dall'attività preferenziale sul sistema limbico.

In studi clinici, che hanno monitorato pazienti con riacutizzazioni della schizofrenia, l'amisulpride ha ridotto significativamente i sintomi secondari negativi, come pure sono diminuiti i sintomi affettivi e psicomotori.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nell'uomo, l'amisulpride mostra due picchi di assorbimento: uno che viene raggiunto rapidamente, un'ora dopo l'assunzione della dose, ed un secondo tra 3 e 4 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche corrispondenti sono 39 ± 3 e 54 ± 4 ng/ml dopo una dose di 50 mg.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è 5,8 l/kg, il legame con le proteine plasmatiche è basso (16%) e non sono conosciute interazioni del farmaco. La biodisponibilità assoluta è del 48%.

Biotrasformazione

L'amisulpride viene scarsamente metabolizzato: sono stati identificati due metaboliti inattivi che costituiscono circa il 4% della dose. Non vi è accumulo di amisulpride e la sua farmacocinetica rimane invariata dopo somministrazione di dosi ripetute.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione dell'amisulpride è di circa 12 ore dopo somministrazione orale di una dose. L'amisulpride viene eliminato in forma immodificata nelle urine. Il 50% di una dose e.v. viene escreta attraverso le urine, di cui il 90% nelle prime 24 ore. La clearance renale è dell'ordine di 20 l/h o 330 ml/min. Un pasto ricco di carboidrati (contenente il 68% di liquidi) diminuisce significativamente le AUC, T_{max} e C_{max} dell'amisulpride, mentre non sono stati rilevati cambiamenti dopo un pasto ricco di grassi. Tuttavia, il significato di questi dati nell'uso clinico di routine è sconosciuto.

Compromissione epatica: poiché il farmaco viene scarsamente metabolizzato, non è necessario ridurre il dosaggio nei pazienti con insufficienza epatica.

Compromissione renale: l'emivita di eliminazione rimane immutata nei pazienti con insufficienza renale mentre la clearance sistemica risulta ridotta di un fattore da 2,5 a 3. L'AUC dell'amisulpride nell'insufficienza renale lieve aumenta di 2 volte e di quasi 10 volte nell'insufficienza renale moderata (vedere paragrafo 4.2). Tuttavia l'esperienza è limitata e non vi sono dati con dosi maggiori di 50 mg.

L'amisulpride viene scarsamente dializzato.

Dati limitati di farmacocinetica nei soggetti anziani (> 65 anni) dimostrano che vi è un aumento del 10-30% della C_{max}, T_{1/2} ed AUC dopo somministrazione orale di una dose singola di 50 mg. Non sono disponibili dati dopo somministrazioni ripetute.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Una revisione globale degli studi di sicurezza completati indica che l'amisulpride non presenta rischi generali, organo-specifici, teratogeni, mutageni o carcinogenici. Le alterazioni osservate nei ratti e nei cani a dosi inferiori alla massima dose tollerata sono effetti farmacologici o sono privi di un significato tossicologico importante in queste condizioni. Rispetto ai dosaggi massimi raccomandati nell'uomo, le dosi massime tollerate sono 2 e 7 volte maggiori nel ratto (200 mg/kg/die) e nel cane (120 mg/kg/die), il che corrisponde ad una AUC nel ratto 1,5 - 4,5 volte maggiore rispetto all'uomo.

Sono stati effettuati uno studio di carcinogenicità nel topo (120 mg/kg/die) e alcuni studi riproduttivi (160, 300 e 500 mg/kg/die rispettivamente nel ratto, nel coniglio e nel topo). L'esposizione degli animali ad amisulpride nel corso di questi ultimi studi non è stata valutata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Metilcellulosa
Sodio amido glicolato (Tipo A)
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Copolimero butilato metacrilato basico
Titanio diossido
Talco
Magnesio stearato
Macrogol 6000

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

36 mesi.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Alluminio da 30, 60 o 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

400 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039402161

400 mg compresse rivestite con film - 60 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039402173

400 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039402185

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Febbraio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO