

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SOCIAN COMPRIMIDOS 50 mg****SOCIAN COMPRIMIDOS 50 mg****Sanofi-aventis****FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
SUBDEPTO REGISTRO
UNIDAD DE MODIFICACIONES

21 MAR 2011

N° Ref: MT168032/09

N° Registro: F-9535/06

Firma Profesional: **COMPOSICION**

Cada comprimido contiene:

Amisulprida 50 mg

Excipientes: almidón de papa, lactosa, metil celulosa, dióxido de silicio, estearato de magnesio c.s.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento de las psicosis, en especial de los trastornos esquizofrénicos agudos o crónicos, caracterizados por síntomas positivos (por ejemplo delirio, alucinaciones, trastornos del pensamiento) y/o por síntomas negativos (por ejemplo embotamiento afectivo, recogimiento emocional y social), incluso cuando los síntomas negativos son predominantes.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

De manera general, si la dosis diaria es ≤ 400 mg, la administración se hará en una toma; por encima de 400 mg, la administración se hará en 2 tomas diarias.

Predominio de episodios negativos:

La dosis recomendada es de 50 a 300 mg/día. Las dosis se adaptarán individualmente. La dosis óptima se sitúa alrededor de 100 mg por día.

Episodios mixtos con síntomas positivos y negativos:

Al inicio del tratamiento la dosis será aquella que permita controlar los síntomas positivos, es decir 400 a 800 mg por día. Posteriormente se adaptará la dosis individualmente en función de la respuesta del paciente, para lograr la dosis eficaz mínima.

Episodios psicóticos agudos:

Al inicio del tratamiento: es posible comenzar con la administración por vía IM con una dosis máxima de 400 mg /día durante algunos días y luego continuar por la vía oral.

La dosis oral recomendada es de 400 a 800 mg, sin exceder la dosis máxima de 1200 mg.

A continuación la dosis se mantiene o adapta en función de la respuesta del paciente.

En todos los casos la dosis de mantenimiento se establecerá individualmente con la dosis eficaz mínima.

Poblaciones especiales

Niños la eficacia y seguridad de amisulprida desde la pubertad hasta la edad de 18 años no ha sido establecida: existe información limitada sobre el uso de amisulprida en adolescentes con esquizofrenia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de amisulprida desde la pubertad hasta la edad de 18 años; el uso amisulprida esta contraindicado en niños hasta la pubertad.

Insuficiencia renal: dada la eliminación renal de la amisulprida, la dosis en pacientes con insuficiencia renal deberá reducirse a la mitad cuando el clearance de creatinina se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SOCIAN COMPRIMIDOS 50 mg**

encuentre entre 30 y 60 ml/min y a un tercio en aquellos pacientes en los cuales el clearance de creatinina se encuentre entre 10 y 30 ml/min.

Puesto que no se dispone de experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <10 ml/min), en estos pacientes se requiere precaución especial.

Insuficiencia hepática: dado el pobre metabolismo de la amisulprida, no se requiere de reducción de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o excipientes.
- Tumores prolactina – dependiente por ejemplo, prolactinomas de glándula pituitaria y cáncer de mama.
- Feocromocitoma
- Niños hasta la pubertad
- Lactancia.
- La combinación con los siguientes medicamentos puede inducir *torsades de pointes*:
 - .-Agentes antiarrítmicos clase Ia tales como quinidina, disopiramida
 - .- Antiarrítmicos clase III como amiodarona, sotalol
 - .-Otros medicamentos tales como: bepridil, cisaprida, sultoprida, tioridazina, metadona eritromicina IV, vincamicina IV, halofantrina, pentamida, sparfloxacino.
- Asociación con levodopa (ver Interacciones).

ADVERTENCIAS

-Síndrome Maligno: Al igual que con otros neurolépticos, puede ocurrir un síndrome maligno caracterizado por hipertermia, rigidez muscular e inestabilidad autonómica, y aumento de las CPK. Ante el caso de hipertermia, en especial con dosis diarias elevadas, todo tratamiento antipsicótico deberá interrumpirse incluyendo amisulprida.

- Al igual que con otros agentes antidopaminérgicos, se recomienda precaución cuando se prescriba amisulprida en pacientes con enfermedad de Parkinson, pues puede causar empeoramiento de la enfermedad. Amisulprida sólo deberá utilizarse si el tratamiento con el neuroléptico sea inevitable.

- Prolongación del intervalo QT: la amisulprida prolonga el intervalo QT en forma dosis – dependiente (ver reacciones adversas). Este efecto, conocido por potenciar el riesgo de aparición de arritmias ventriculares graves como *torsade de pointes*.

Por lo tanto, cuando la situación clínica lo permite, es conveniente antes de cualquiera administración, descartar la presencia de factores que puedan favorecer la aparición de trastornos del ritmo, como por ejemplo:

- bradicardia inferior a 55 latidos por minuto,
- desbalance electrolítico, en particular hipokalemia
- prolongación congénita del intervalo QT
- tratamiento en curso con un medicamento capaz de ocasionar una bradicardia marcada (< 55 latidos por minuto), hipokalemia, conducción intracardíaca enlentecida, o prolongación del intervalo QT(ver interacciones).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SOCIAN COMPRIMIDOS 50 mg****- Accidente vascular encefálico**

En estudios clínicos randomizados versus placebo, realizados en una población de pacientes ancianos con demencia y tratados con ciertas drogas antipsicóticas atípicas, se observó un aumento del riesgo de eventos cerebro vasculares 3 veces mayor. Se desconoce el mecanismo de dicho aumento del riesgo. No se puede excluir aumento del riesgo con otras drogas antipsicóticas, o en otras poblaciones de pacientes. Amisulprida debería usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente vascular encefálico.

- Pacientes ancianos con demencia

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia, tratados con fármacos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. Aunque las causas de muerte en los ensayos clínicos con antipsicóticos atípicos fueron variadas, la mayoría de las muertes parecían ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía). Los estudios observacionales sugieren que, al igual que con los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con los antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. La medida en que los resultados del aumento de la mortalidad en los estudios observacionales se puede atribuir a las drogas antipsicóticas frente a alguna característica de los pacientes, no está clara.

.- Tromboembolismo venoso

Se han reportado casos de tromboembolismo venoso, a veces fatales, con los fármacos antipsicóticos. Por lo tanto, Socian debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo (véase también REACCIONES ADVERSAS).

PRECAUCIONES

- Se ha informado de hiperglicemia en pacientes tratados con algunos agentes antipsicóticos atípicos, incluyendo amisulprida, por lo tanto en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus establecido o con factores de riesgo para diabetes y que han comenzado tratamiento con amisulprida, deberían tener un control glicémico adecuado.
- Amisulprida puede bajar el umbral epileptógeno. Por lo tanto aquellos pacientes con antecedentes de epilepsia deberán mantenerse bajo estrecha vigilancia durante el tratamiento con amisulprida.
- Amisulprida es eliminada por vía renal. En casos de insuficiencia renal, se recomienda reducir la dosis o considerar tratamientos intermitentes (ver posología y forma de administración).
- En pacientes ancianos, amisulprida, al igual que otros neurolépticos, debe ser usada con particular cuidado por el riesgo de hipotensión o sedación. Luego del cese abrupto de drogas antipsicóticas a dosis terapéuticas altas, se ha descrito síntomas de deprivación. Con amisulprida se ha informado ocurrencia de movimientos involuntarios (como acatisia, distonía y disquinesia) por lo tanto, se recomienda retiro gradual del medicamento.

INTERACCIONES**Asociaciones contraindicadas**

La combinación con los siguientes medicamentos puede inducir *torsades de pointes*:

- Antiarrítmicos clase Ia tales como quinidina, disopiramida
- Antiarrítmicos clase III como amiodarona, sotalol

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SOCIAN COMPRIMIDOS 50 mg**

- Otros medicamentos tales como: bepridil, cisaprida, sultoprida, tioridazida, metadona, eritromicina IV, vincamicina IV, halofantrina, pentamida, sparfloxacin
- *Levodopa*: antagonismo recíproco de la levodopa y los neurolépticos

Asociaciones no recomendables

- *Alcohol*: amisulprida puede aumentar el efecto central del alcohol
- Medicamentos que potencian el riesgo de *torsade de pointes* o que pudieran prolongar el intervalo QT:
 - inductores de bradicardia como: beta bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio como diltiazem y verapamilo, clonidina, guanfacina; digitálicos.
 - Medicamentos que inducen hipokalemia: diuréticos hipokalémicos, laxantes estimulantes, anfotericina B IV, glucocorticoides, tetracosactidos. La hipokalemia debe ser corregida
 - Neurolépticos tales como: pimozida, haloperidol, imipramina, antidepresivos; litio.

Asociaciones a considerar

- *depresores del sistema nervioso central*: incluyendo narcóticos, antihistamínicos sedantes H1, barbitúricos, benzodiazepinas y oros ansiolíticos, clonidina y derivados.
- *Antihipertensivos* y otros medicamentos hipotensores.

EMBARAZO Y LACTANCIA**Embarazo**

En animales amisulprida no ha demostrado evidencias de toxicidad reproductiva. Se ha observado disminución en la fertilidad relacionada a los efectos farmacológicos de la droga (efectos mediados por prolactina). No ha habido reportes de efecto teratogénico de amisulprida.

Existe información clínica muy limitada sobre la exposición en embarazo, la seguridad y eficacia de amisulprida durante el embarazo, no ha sido establecida. El uso de la droga no se recomienda durante el embarazo, salvo que los beneficios justifiquen los potenciales riesgos. Si amisulprida es usada durante el embarazo, los neonatos pueden presentar los efectos adversos de amisulprida por lo que se debe considerar monitoreo apropiado.

Lactancia

Debido a la inexistencia de información sobre el paso de amisulprida hacia la leche materna, la lactancia está contraindicada.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Aun cuando sea usado según las recomendaciones, amisulprida puede causar somnolencia por lo que la capacidad de manejar vehículos u operar maquinarias puede estar deteriorada. (ver reacciones adversas).

REACCIONES ADVERSAS

Clasificación de las frecuencias esperadas de reacciones adversas usando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); frecuencia desconocida (no se pueden establecer con la información disponible)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SOCIAN COMPRIMIDOS 50 mg**

Los siguientes eventos adversos han sido observados en estudios clínicos controlados. Se debe tener en consideración que en algunos casos puede ser difícil diferenciar eventos adversos de los síntomas de la enfermedad de base.

Sistema Nervioso Central**Muy frecuentes**

Pueden aparecer síntomas extrapiramidales: temblores, rigidez, hipokinesia hipersalivación, acatisia, diskinesia. Con las dosis óptimas de mantenimiento estos síntomas son por lo general moderados y parcialmente reversibles - sin necesidad de suspender amisulprida- con la administración de un tratamiento antiparkinsoniano. La incidencia de síntomas extrapiramidales dosis – dependiente, permanece muy baja en el tratamiento de pacientes que reciben dosis de 50 -300 mg/día para el tratamiento de síntomas predominantemente negativos.

Frecuente:

Puede ocurrir distonía aguda (tortícolis espasmódica, crisis oculógiras, trismo). Esta es reversible sin la interrupción del tratamiento por efecto de un antiparkinsoniano anticolinérgico.

Somnolencia.

Infrecuente:

Se ha informado sobre disquinesias tardías caracterizadas por movimientos involuntarios de la lengua y/o de la cara, sobre todo luego de una administración prolongada. Los medicamentos antiparkinsonianos no tienen efecto o bien pueden agravar los síntomas.

Convulsiones.

Trastornos Psiquiátricos

Frecuente: Insomnio, ansiedad, agitación, disfunción orgásmica

Trastornos Gastrointestinales

Frecuente: constipación, náuseas, vómitos, sequedad bucal.

Trastornos Endocrinos

Frecuente: amisulprida causa aumento de los niveles de prolactina plasmática, reversible al discontinuar el tratamiento. Esto puede resultar en: galactorrea, amenorrea, ginecomastia, tensión mamaria, disfunción eréctil.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Infrecuente: hiperglicemia (ver reacciones adversas)

Trastornos cardiovasculares

Frecuente: hipotensión

Infrecuente: bradicardia

Otros

Frecuente: Aumento de peso

Infrecuente: elevación de las enzimas hepáticas, principalmente transaminasas

Trastornos del sistema inmune

Infrecuente: Reacciones alérgicas

A través de reportes espontáneos se ha informado además de los siguientes eventos adversos:

Sistema Nervioso Central

Se desconoce la frecuencia: síndrome neuroléptico maligno (ver advertencias)

Trastornos cardiacos

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SOCIAN COMPRIMIDOS 50 mg**

Se desconoce la frecuencia: prolongación del intervalo QT, y arritmias ventriculares como *torsades de pointes*, taquicardia ventricular, que puede resultar en fibrilación o paro cardíaco, muerte súbita (ver advertencias).

Trastornos vasculares

Se desconoce la frecuencia: Se han reportado casos de tromboembolismo venoso, incluyendo casos de embolia pulmonar, a veces fatales, y casos de trombosis venosa profunda (véase también ADVERTENCIAS)

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Se desconoce la frecuencia: Angioedema, urticaria

SOBREDOSIS

Se han informado exageración de los efectos farmacológicos conocidos. Estos incluyen somnolencia, sedación, hipotensión, síntomas extrapiramidales y coma

Reporte de casos fatales ha sido principalmente en combinación con otros agentes psicotrópicos.

Manejo

En caso de sobredosis aguda, debe considerarse la posibilidad de ingesta de múltiples fármacos. Debido a que amisulprida es pobremente dializable, la hemodiálisis no es de utilidad par eliminar la droga. No existe antídoto específico para amisulprida. Deben instaurarse las medidas apropiadas de soporte como: vigilancia estricta de las funciones vitales y monitoreo cardíaco continuo (riesgo de prolongación del intervalo QT) hasta la recuperación del paciente.

En caso de ocurrencia de síntomas extrapiramidales graves, se deberá administrar tratamiento anticolinérgico.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

La amisulprida es un antipsicótico, de la clase de las benzamidas substituidas. Su perfil farmacodinámico se caracteriza por una afinidad selectiva y predominante por los receptores dopaminérgicos D₂ y D₃ del sistema límbico.

La amisulprida no posee afinidad por los receptores serotoninérgicos y por otros neuroreceptores de tipo histamínico, colinérgicos y adrenérgicos.

En estudios efectuados en animales, a altas dosis, la amisulprida bloquea preferentemente las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico por sobre aquellas del sistema estriado. Esta afinidad específica podría explicar el predominio de los efectos antipsicóticos de la amisulprida, por sobre sus efectos extrapiramidales.

A dosis bajas, la amisulprida bloquea preferentemente los receptores presinápticos dopaminérgicos D₂/D₃, pudiendo ello explicar su efecto sobre los síntomas negativos.

En un estudio de doble ciego controlado que incluyó 191 pacientes esquizofrénicos agudos, en el cual se comparó haloperidol con amisulprida, la amisulprida se asoció a una mejoría de la sintomatología negativa secundaria en forma significativamente mayor que haloperidol.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

En el humano, la amisulprida presenta dos picos de absorción: el primero se obtiene rápidamente una hora después de la toma, y el segundo se alcanza tres o cuatro horas después de la administración. Después de administrar una dosis de 50 mg los niveles plasmáticos correspondientes son de 39 ± 3 y 54 ± 4 ng/ml respectivamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SOCIAN COMPRIMIDOS 50 mg**

El volumen de distribución es de 5,8 l/kg. El índice de unión a proteínas es bajo (16%) y no permite ver interacciones medicamentosas a nivel de la unión a proteínas plasmáticas.

La biodisponibilidad absoluta es de 48%. La amisulprida se metaboliza poco, se han identificado dos metabolitos inactivos que representan el 4% de la cantidad total eliminada.

La amisulprida no se acumula y los parámetros farmacocinéticos no se modifican con su administración repetida. La vida media de eliminación es de alrededor de 12 horas luego de su administración oral.

La amisulprida se elimina sin cambios por la orina. El 50% de la dosis administrada por vía iv se elimina por la orina, principalmente en el curso de las primeras 24 horas (90% de la excreción urinaria). El clearance renal es del orden de 330 ml/min.

Una comida rica en glúcidos reduce significativamente el área bajo la curva, el T_{max} y la C_{max} de la amisulprida, mientras que una comida rica en grasas no modifica estos parámetros; se desconoce la influencia de estos resultados durante el tratamiento con amisulprida.

Insuficiencia hepática

Debido a que la amisulprida se metaboliza poco, no es necesaria una disminución de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

La vida media de eliminación no se modifica en pacientes con insuficiencia renal, mientras que el clearance total se reduce en un factor de 2,5 a 3.

El área bajo la curva de la amisulprida se duplica en pacientes con insuficiencia renal leve y se multiplica por 10 en casos de insuficiencia renal moderada. Sin embargo la experiencia es limitada y se carece de información disponible para dosis superiores a 50 mg. La amisulprida es levemente dializable.

Personas de edad

La información farmacocinética disponible en individuos de edad, mayores de 65 años muestra un aumento de 10 a 30% de la C_{max}, t_{1/2} y AUC luego de una dosis única de 50 mg. Se carece de información respecto de dosis repetidas.

Datos sobre seguridad preclínica

El perfil toxicológico de la amisulprida se halla dominado por los efectos farmacológicos de la molécula. De acuerdo a estudios de toxicidad luego de administración repetida no parecería existir un órgano blanco. La molécula carece de poder teratogénico y genotóxico.

Estudios de carcinogénesis en roedores han puesto en evidencia la aparición de tumores hormono dependientes. Estos últimos no son clínicamente aplicables al ser humano.

PRESENTACION

Estuche con 20 comprimidos

Venta bajo receta médica

Para mayor información dirigirse al Departamento Médico de Sanofi-Aventis de Chile S.A., Av. Andrés Bello 2711, piso 12, Teléfono: 366 7014.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**