

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amsulgen, 100 mg, tabletki

Amsulgen, 200 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletka 100 mg: Każda tabletka zawiera 100 mg amisulprydu (*Amisulpridum*)

Tabletka 200 mg: Każda tabletka zawiera 200 mg amisulprydu (*Amisulpridum*)

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Tabletka 100 mg: każda tabletka zawiera 32,56 mg laktozy jednowodnej

Tabletka 200 mg: każda tabletka zawiera 65,12 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

100 mg: biała, okrągła tabletka z napisami „AMI” i „100”, przedzielonymi linią podziału na jednej stronie i „G” na drugiej stronie, o średnicy 7,5 mm.

200 mg: biała, okrągła tabletka z napisami „AMI” i „200”, przedzielonymi linią podziału na jednej stronie i „G” na drugiej stronie, o średnicy 10 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Amsulgen jest wskazany w leczeniu ostrej i przewlekłej schizofrenii z:

- objawami pozytywnymi, takimi jak: urojenia, omamy, zaburzenia myślenia, wrogość i podejrzliwość, i/lub
- objawami negatywnymi (ubytkowymi), takimi jak: stopienie uczuć, wycofanie emocjonalne i społeczne.

Dotyczy to również pacjentów z dominującymi objawami negatywnymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

U pacjentów z objawami pozytywnymi:

W leczeniu ostrych epizodów psychiatrycznych zalecana dawka wynosi 400-800 mg amisulprydu na dobę.

W indywidualnych przypadkach dawkę dobową można zwiększyć do 1200 mg amisulprydu. Nie zbadano w wystarczającym stopniu bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 1200 mg amisulprydu na dobę, w związku z czym nie zaleca się ich stosowania.

Specjalne dawkowanie na początku leczenia amisulprydem nie jest wymagane. Dawki należy dostosowywać w zależności od indywidualnej odpowiedzi.

U pacjentów, u których występują jednocześnie objawy pozytywne i negatywne, dawki leku należy dostosować w taki sposób, aby uzyskać optymalną kontrolę objawów pozytywnych.

Leczenie podtrzymujące należy prowadzić indywidualnie, stosując najmniejszą skuteczną dawkę produktu.

U pacjentów z przewagą objawów negatywnych (ubytkowych):

Zalecana dawka to 50-300 mg amisulprydu na dobę. Dawkę należy ustalić indywidualnie.

Produkt leczniczy Amsulgen może być podawany raz na dobę w dawkach do 300 mg, większe dawki należy stosować w dawce podzielonej dwa razy na dobę.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku powyżej 65 lat

Nie zaleca się stosowania u pacjentów w podeszłym wieku. Bezpieczeństwo amisulprydu badano na ograniczonej liczbie pacjentów w podeszłym wieku. Jeżeli leczenie amisulprydem jest absolutnie niezbędne, należy zachować szczególną ostrożność ze względu na ryzyko wystąpienia niedociśnienia lub sedacji. Zmniejszenie dawki może być również konieczne z powodu niewydolności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności amisulprydu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat stosowania amisulprydu u młodzieży w schizofrenii. W związku z tym, nie należy stosować amisulprydu u młodzieży od 15 do 18 lat, aż odpowiednie dane będą dostępne. Jeżeli jednak leczenie młodzieży jest absolutnie konieczne, musi być rozpoczynane i kontynuowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu schizofrenii w tej grupie wiekowej. Zastosowanie amisulprydu jest przeciwwskazane u dzieci i młodzieży poniżej 15 roku życia (patrz punkt 4.3).

Niewydolność nerek

Amisulpryd jest wydalany przez nerki. Dawkę dobową należy zmniejszyć do połowy u pacjentów, u których klirens kreatyniny mieści się w zakresie 30-60 ml/min. oraz do jednej trzeciej dawki u pacjentów, u których klirens kreatyniny mieści się w zakresie 10-30 ml/min. Ze względu na brak danych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 10 ml/min), stosowanie amisulprydu w tej grupie pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Niewydolność wątroby

Ponieważ amisulpryd podlega w niewielkim stopniu przemianom metabolicznym, nie ma konieczności zmniejszenia dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Czas trwania leczenia

Dostępne dane pochodzące z kontrolowanych badań klinicznych dotyczą jednego roku. Czas trwania leczenia ustala lekarz prowadzący.

Aby uniknąć objawów odstawienia leczenia należy odstawiać stopniowo (patrz punkt 4.4).

W przypadku dawek, których nie można osiągnąć stosując daną moc, dostępne są tabletki o innej mocy tego produktu leczniczego.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Tabletki należy połykać w całości lub przepołowione, popijając odpowiednią ilością płynu.

Produkt leczniczy Amsulgen można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne występowanie guzów, których wzrost jest zależny od poziomu prolaktyny, np. gruczolaka przysadki typu prolaktynoma i raka piersi.
- Guz chromochłonny nadnerczy.
- Dzieci i młodzież poniżej 15 roku życia (patrz punkt 4.2).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Stosowanie w skojarzeniu z lewodopą (patrz punkt 4.5).
- Stosowanie w skojarzeniu z następującymi produktami leczniczymi, które mogą wywołać ciężkie zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*, tj. z:
 - lekami przeciwwarytmicznymi klasy Ia (jak chinidyna i disopyramid);
 - lekami przeciwwarytmicznymi klasy III (jak amiodaron i sotalol);
 - innymi lekami, takimi jak beprydyl, cyzapryd, sultopryd, tiorydazyna, metadon, erytromycyna (dożylnie), winkamina (dożylnie), halofantryna, pentamidyna, sparfloksacyna, azolowe leki przeciwgrzybicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jak w przypadku innych neuroleptyków, może wystąpić zagrażający życiu złośliwy zespół neuroleptyczny, z objawami takimi jak hipertermia, sztywność mięśni, zaburzenia czynności autonomicznego układu nerwowego, zaburzenia świadomości oraz zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK). W razie wystąpienia hipertermii, szczególnie, gdy stosowane są duże dawki dobowe, należy przerwać podawanie wszystkich środków przeciwpsychotycznych, w tym amisulprydu.

Podobnie jak w przypadku innych leków antydopaminergicznych, należy zachować ostrożność, stosując amisulpryd u pacjentów z chorobą Parkinsona, gdyż lek ten może nasilać objawy choroby. Amisulpryd może być stosowany tylko wówczas, gdy leczenie neuroleptykiem jest niezbędne.

Wydłużenie odstępu QT

Amisulpryd powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.8). Działanie to może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkich komorowych zaburzeń rytmu serca, takich jak *torsade de pointes*. Jeśli stan kliniczny pacjenta na to pozwala, to przed zastosowaniem amisulprydu zaleca się wykluczenie następujących czynników, które mogą sprzyjać wystąpieniu tego typu zaburzeń rytmu serca. Są to:

- bradykardia (poniżej 55 uderzeń na minutę),
- choroba serca lub nagła śmierć w wywiadzie rodzinnym, lub wydłużenie odstępu QT,
- zaburzenia elektrolitowe, w szczególności hipokaliemia,
- wrodzone wydłużenie odstępu QT,
- stosowane obecnie leki, które mogą powodować znaczną bradykardię (<55 uderzeń na minutę), hipokaliemię, zwolnienie przewodzenia w mięśniu sercowym lub wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5).

Zalecane jest przeprowadzenie badania EKG przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów, szczególnie w podeszłym wieku i u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie rodzinnym lub w przypadku nieprawidłowych wyników badania klinicznego serca. Podczas terapii należy indywidualnie u każdego pacjenta ocenić konieczność monitorowania EKG (np. przy zwiększaniu dawki). Dawkę amisulprydu należy zmniejszyć, jeżeli jest wydłużony odstęp QT, a stosowanie leku przerwać jeżeli QTc >500ms.

Okresowa kontrola elektrolitów jest szczególnie zalecana, jeżeli pacjent przyjmuje leki moczopędne lub choruje jednocześnie na inną chorobę.

Należy unikać jednoczesnego stosowania z lekami przeciwpsychotycznymi (patrz punkt 4.5).

Incydenty naczyniowo-mózgowe

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo prowadzonych u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, zaobserwowano trzykrotny wzrost ryzyka wystąpienia incydentów naczyniowo-mózgowych. Mechanizm prowadzący do zwiększenia tego ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć takiego zagrożenia podczas stosowania innych leków przeciwpsychotycznych oraz w innych grupach pacjentów. W związku z tym amisulpryd należy stosować z ostrożnością u pacjentów, u których występuje ryzyko incydentów naczyniowo-mózgowych.

Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją leczeni lekami przeciwpsychotycznymi są narażeni na zwiększone ryzyko zgonu. Analizy siedemnastu badań kontrolowanych placebo (średni trwania 10 tygodni), głównie u pacjentów przyjmujących atypowe leki przeciwpsychotyczne, ujawniły od 1,6 do 1,7 razy większe ryzyko zgonu u pacjentów leczonych lekami niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo. W trakcie typowego trwającego 10 tygodni kontrolowanego badania, współczynnik zgonów u pacjentów leczonych badanymi lekami wynosił około 4,5% i około 2,6% w grupie placebo. Chociaż przyczyny zgonów w badaniach klinicznych ze stosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych były zróżnicowane, większość zgonów wydawała się być spowodowana przyczynami ze strony układu krążenia (np. niewydolność serca, nagła śmierć sercowa) lub chorobami infekcyjnymi (np. zapalenie płuc). Wyniki badań obserwacyjnych sugerują, że podobnie jak stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych, leczenie konwencjonalnymi lekami przeciwpsychotycznymi może zwiększać śmiertelność. Nie wiadomo, w jakim stopniu obserwowaną zwiększoną śmiertelność można przypisać lekom przeciwpsychotycznym, a w jakim niektórym cechom pacjentów.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepicy z zatorami w układzie żylnym, z tego względu przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem leczniczym Amisulgen należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE oraz podjąć odpowiednie działania zapobiegawcze.

Rak piersi:

Amisulpryd może zwiększać stężenie prolaktyny. W związku z tym należy zachować ostrożność, a pacjenci z rakiem piersi w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym podczas terapii amisulprydem powinni być ściśle monitorowani.

Podczas leczenia niektórymi atypowymi środkami przeciwpsychotycznymi, w tym amisulprydem, obserwowano przypadki hiperglikemii. Pacjenci z cukrzycą, lub u których występuje ryzyko cukrzycy, i przyjmujący amisulpryd, powinni regularnie kontrolować stężenie glukozy we krwi.

Amisulpryd może obniżać próg drgawkowy, w związku z czym pacjenci z padaczką w wywiadzie powinni być uważnie obserwowani podczas stosowania amisulprydu.

Amisulpryd jest wydalany z organizmu przez nerki. W razie niewydolności nerek, należy zmniejszyć dawkę lub rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2).

U pacjentów w podeszłym wieku, amisulpryd, podobnie jak inne neuroleptyki, należy stosować ze szczególną ostrożnością ze względu na ryzyko wystąpienia niedociśnienia i sedacji. Zmniejszenie dawki może być również konieczne z powodu niewydolności nerek.

Po nagłym odstawieniu środków przeciwpsychotycznych stosowanych w dużych dawkach rzadko odnotowywano ostre objawy odstawienia, takie jak nudności, wymioty i bezsenność. Może również nastąpić nawrót objawów psychotycznych, a także pojawianie się ruchów mimowolnych (takich jak akatyzja, dystonia i dyskineza). Z tego względu zaleca się stopniowe odstawianie amisulprydu.

Podczas stosowania leków przeciwpyschotycznych, w tym amisulprzydu, występowała leukopenia, neutropenia i agranulocytoza. Niewyjaśnione infekcje lub gorączka mogą wskazywać na nieprawidłowy skład krwi (patrz punkt 4.8) i wymagają natychmiastowego dochodzenia hematologicznego.

Łagodny nowotwór przysadki

Amisulprzyd może zwiększać stężenie prolaktyny. Podczas leczenia amisulprzydem zaobserwowano przypadki łagodnych guzów przysadki, typu prolaktynoma (patrz punkt 4.8). W przypadku bardzo wysokiego stężenia prolaktyny lub klinicznych objawów guza przysadki (takich jak ubytki pola widzenia i bóle głowy), należy wykonać badania obrazowe przysadki. Jeśli potwierdzi się rozpoznanie guza przysadki, leczenie amisulprzydem musi zostać przerwane (patrz punkt 4.3).

Tego produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane skojarzenia leków (patrz także punkt 4.3)

- Amisulprzyd i produkty lecznicze, które mogą wywołać ciężkie zaburzenia rytmu serca (*torsade de pointes*), tj.:
 - produkty przeciwaritmiczne klasy Ia (takie jak chinidyna i dysopyramid)
 - produkty przeciwaritmiczne klasy III (takie jak amiodaron i sotalol)
 - inne produkty lecznicze, takie jak: beprydyd, cyzapryd, sultopryd, tiorydazyna, metadon, erytromycyna (dożylnie), winkamina (dożylnie), halofantryna, pentamidyna, sparfloksacyna, azolowe leki przeciwgrzybiczne.
- Lewodopa: wzajemny antagonizm między efektami lewodopy i neuroleptyków. Amisulprzyd może przeciwdziałać efektom działania agonistów dopaminy, np. bromokryptyny, ropinirolu.

Skojarzenia leków niewskazane

- Skojarzenie z produktami leczniczymi, które mogą zwiększać ryzyko *torsade de pointes* lub wydłużenia odstępu QT, tj. z:
 - produktami powodującymi bradykardię, takimi jak leki β -adrenolityczne, niektórymi antagonistami kanału wapniowego (np. diltiazemem lub werapamilem), klonidyną, guanfacyną i glikozydami naparstnicy
 - produktami leczniczymi powodującymi hipokaliemię lub zaburzającymi równowagę elektrolitową: produktami zmniejszającymi stężenie potasu we krwi, takimi jak diuretyki, środki przeczyszczające, podawana dożylnie amfoterycyna B, glikokortykosteroidy i tetrakozaktyd. Hipokaliemię należy odpowiednio leczyć.
 - neuroleptykami, takimi jak pimozyd i haloperydol
 - trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi
 - litem
 - niektórymi lekami przeciwhistaminowymi (np. astemizolem, terfenadyną)
 - meflochiną.
- Amisulprzyd może nasilać działanie alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy, w związku z czym podczas stosowania leku nie należy spożywać alkoholu.

Skojarzenia leków wymagające zachowania środków ostrożności

Jednoczesne stosowanie amisulprzydu z następującymi produktami może nasilać ich działanie:

- produkty działające na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak narkotyki, środki znieczulające, leki przeciwhistaminowe (antagoniści receptorów H_1) o działaniu uspokajającym, barbiturany, benzodiazepiny i inne produkty anksjolityczne oraz klonidyna i jej pochodne.
- produkty przeciwnadciśnieniowe i inne leki obniżające ciśnienie tętnicze krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

U zwierząt amisulpryd nie wykazywał szkodliwego wpływu na płodność. Obserwowano zmniejszenie płodności związane z farmakologicznym działaniem leku (efekt działania prolaktyny). Nie obserwowano teratogennego działania amisulprydu.

Dane kliniczne dotyczące stosowania amisulprydu w czasie ciąży są bardzo ograniczone. Z tego względu nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amisulprydu podczas ciąży u ludzi. Nie zaleca się stosowania tego produktu w czasie ciąży, o ile korzyści nie przeważą ryzyka.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny przed rozpoczęciem leczenia szczegółowo omówić z lekarzem problem skutecznej antykoncepcji.

Jeśli matka w trzecim trymestrze ciąży stosowała leki przeciwpsychotyczne, w tym amisulpryd, noworodek narażony jest na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i/lub objawów odstawienia, które mogą różnić się ciężkością i czasem trwania po porodzie (patrz punkt 4.8). Istnieją doniesienia o występowaniu pobudzenia, wzmożonego napięcia, hipotonii, drżenia, senności, zespołu zaburzeń oddechowych lub zaburzeń karmienia. W związku z tym należy uważnie obserwować noworodka.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy amisulpryd przenika do mleka matki, dlatego karmienie piersią jest przeciwwskazane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nawet jeżeli amisulpryd jest stosowany zgodnie z zaleceniami, może wywoływać senność, co może osłabiać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane są opisane zgodnie z następującą konwencją dotyczącą częstości występowania:

Bardzo często $\geq 1/10$

Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$

Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Dane z badań klinicznych

Wymienione poniżej działania niepożądane obserwowano w kontrolowanych badaniach klinicznych. Należy podkreślić, iż w niektórych przypadkach trudno odróżnić działania niepożądane od objawów choroby podstawowej.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Niezbyt często: Reakcje nadwrażliwości.

Zaburzenia endokrynologiczne:

Często: Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu, które ustępuje po zaprzestaniu stosowania amisulprydu. Może wywoływać mlekotok, zatrzymanie miesiączki lub zaburzenia miesiączkowania, ginekomastię, bolesność lub obrzmienie piersi i zaburzenia erekcji.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Niezbyt często: Hiperglikemia (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia psychiczne:

Często: Bezsenność, lęk, pobudzenie, zaburzenia orgazmu.

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: Mogą wystąpić objawy pozapiramidowe: drżenie, sztywność, hipokinezy, nadmierne ślinienie, akatyzya, dyskinezy. Objawy te są zazwyczaj łagodne po optymalnych dawkach i częściowo przemijające bez odstawiania amisulprydu po podaniu leków przeciwparkinsonowskich. Częstość występowania objawów pozapiramidowych, która jest zależna od dawki, pozostaje bardzo mała w leczeniu pacjentów z przewagą objawów negatywnych w dawkach 50-300mg /dobę.

Często: Może pojawić się ostra dystonia (kurczowy kręcz szyi, *ang. oculogyric crisis* - dwustronne dystoniczne wznoszenie wzroku oraz nadmierny wyprost szyi, szczękościsk). Objawy te są przemijające bez przerwania stosowania amisulprydu, po podaniu leków przeciwparkinsonowskich. Senność.

Niezbyt często: Obserwowano późne dyskinezy charakteryzujące się rytmicznymi ruchami mimowolnymi głównie języka i / lub twarzy, zwykle po długotrwałym podawaniu. Nie powinny być stosowane leki przeciwparkinsonowskie, ponieważ są nieskuteczne i mogą nasilać objawy. Drgawki.

Zaburzenia serca:

Często: Niedociśnienie tętnicze.

Niezbyt często: Bradykardia.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: Zaparcia, wymioty, nudności, suchość w ustach.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Rzadko: Ostre objawy odstawienia, w tym nudności, wymioty i bezsenność po nagłym zaprzestaniu podawania dużych dawek, również nawrot objawów psychiatrycznych, pojawienie się zaburzeń ruchowych mimowolnych (takich jak akatyzya, dystonia i dyskineza) (patrz punkt 4.4).

Badania diagnostyczne:

Często: Wzrost masy ciała.

Niezbyt często: Wzrost aktywności enzymów wątrobowych, głównie transaminaz.

Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:

Ponadto przypadki następujących działań niepożądanych zgłaszano spontanicznie:

Zaburzenia endokrynologiczne:

Nieznana: Łagodny guz przysadki typu prolaktynoma (patrz punkt 4.3 oraz 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Nieznana: Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Nieznana: Hipertriglicydemia, hipercholesterolemia. Hiponatremia, zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny (SIADH).

Zaburzenia psychiczne:

Nieznana: Splątanie.

Zaburzenia układu nerwowego:

Nieznana: Złośliwy zespół neuroleptyczny (patrz punkt 4.4), będący potencjalnie śmiertelnym powikłaniem.

Zaburzenia serca:

Nieznana: Wydłużenie odstępu QT i komorowe zaburzenia rytmu serca, takie jak *torsade de pointes*, częstoskurcz komorowy, które mogą spowodować migotanie komór lub zatrzymanie akcji serca, nagła śmierć sercowa (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia naczyniowe:

Nieznana: Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, w tym zator tętnicy płucnej, niekiedy śmiertelne, oraz zakrzepica żył głębokich (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Nieznana: Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka.

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy:

Nieznana: Zespół odstawienia u noworodków (patrz punkt 4.6).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:
Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania amisulprydu są ograniczone. Opisywano nasilenie znanych działań farmakologicznych produktu, obejmujących senność i sedację, śpiączkę, hipotensję oraz objawy pozapiramidowe. Zgony odnotowano głównie w przypadkach skojarzenia z innymi lekami psychotropowymi.

W razie ostrego przedawkowania, powinna być brana pod uwagę możliwość zastosowania wielu leków.

Amisulpryd jest słabo dializowany, w związku z czym nie należy stosować hemodializy do jego eliminacji z organizmu.

Nie istnieje swoista odtrutka na amisulpryd, dlatego należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące w szpitalu oraz ścisłą obserwację czynności życiowych i czynności serca (EKG) ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QT.

Jeśli wystąpią ciężkie objawy pozapiramidowe, należy zastosować środki przeciwcholinergiczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki neuroleptyczne, benzamidy

Kod ATC: N05AL05

Amisulpryd wiąże się wybiórczo z receptorami dopaminergicznymi podtypu D₂ i D₃ u ludzi, wykazując duże powinowactwo do tych receptorów. Nie wykazuje natomiast powinowactwa do receptorów podtypów D₁, D₄ i D₅.

W przeciwieństwie do klasycznych i atypowych leków neuroleptycznych, amisulpryd nie wykazuje powinowactwa do receptorów serotoninowych, α -adrenergicznych, histaminergicznych H₁ ani cholinergicznych. Ponadto amisulpryd nie wiąże się z receptorami sigma.

W badaniach na zwierzętach amisulpryd podawany w dużych dawkach silniej blokuje postsynaptyczne receptory D₂ w strukturach układu limbicznego niż w prążkowie. Lek stosowany w małych dawkach preferencyjnie blokuje presynaptyczne receptory D₂ i D₃, czego skutkiem jest uwalnianie dopaminy i zjawisko „odhamowania”.

Wymienione powyżej nietypowe właściwości farmakologiczne mogą tłumaczyć skuteczność kliniczną amisulprydu w odniesieniu do objawów schizofrenii zarówno pozytywnych, jak i negatywnych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U ludzi amisulpryd, po podaniu doustnym, wykazuje dwa maksymalne poziomy wchłaniania: pierwszy następuje szybko (po około 1 godzinie od podania leku), drugi – między trzecią a czwartą godziną po podaniu. Stężenia leku w osoczu wynoszą wtedy odpowiednio 39±3 oraz 54±4 ng/ml po podaniu dawki 50 mg. Całkowita biodostępność wynosi 48%.

Posiłki bogate w węglowodany (zawierające 68% płynów) znacząco zmniejszają wartość AUC, T_{max} i C_{max} amisulprydu, natomiast nie stwierdzano żadnych zmian po posiłkach bogatych w tłuszcze. Jednakże znaczenie tych obserwacji w rutynowym stosowaniu klinicznym nie jest znane.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi 5,8 l/kg, stopień wiązania z białkami jest niewielki (16%), a interakcje z lekami nieznanne.

Metabolizm

Amisulpryd tylko w niewielkim stopniu podlega przemianom metabolicznym: zidentyfikowano dwa nieaktywne metabolity stanowiące około 4% podanej dawki leku. Amisulpryd nie kumuluje się w organizmie, a jego farmakokinetyka pozostaje niezmienną po wielokrotnym podaniu.

Eliminacja

Okres półtrwania amisulprydu wynosi około 12 godzin po podaniu doustnym. Amisulpryd wydalany jest z moczem w postaci niezmienionej. 50% dawki podanej dożylnie wydalane jest z moczem, z czego 90% wydalane jest w ciągu pierwszej doby. Klirens nerkowy wynosi 20 l/godz. lub 330 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby:

Ponieważ amisulpryd jest słabo metabolizowany, nie jest konieczne zmniejszenie dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Zaburzenia czynności nerek:

Okres półtrwania wydłuża się u pacjentów z niewydolnością nerek, natomiast klirens nerkowy zmniejsza się 2,5 do 3 razy. Wartość AUC dla amisulprydu w łagodnej niewydolności nerek zwiększa się niemal dwukrotnie i prawie dziesięciokrotnie w umiarkowanej niewydolności nerek (patrz punkt 4.2).

Doświadczenie w tym zakresie jest jednak ograniczone i brak danych o dawkach większych niż 50 mg. Amisulpryd tylko w bardzo niewielkim stopniu można usunąć z organizmu drogą hemodializy.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące osób w podeszłym wieku (>65 lat) wykazują, że występuje 10-30% wzrost wartości C_{max}, T_{1/2} i AUC po podaniu pojedynczej doustnej dawki 50 mg. Brak danych po powtórnych podaniach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ogólny przegląd zakończonych badań bezpieczeństwa wskazuje, że stosowanie amisulprydu nie pociąga za sobą ryzyka ogólnego, specyficznego dla narządów działania teratogennego, mutagennego ani rakotwórczego. Zmiany obserwowane u szczurów i psów w dawkach poniżej maksymalnej tolerowanej dawki są albo efektami farmakologicznymi, albo pozbawione są istotnego znaczenia toksykologicznego w tych warunkach.

W porównaniu z maksymalnymi zalecanymi dawkami u ludzi, maksymalnie tolerowane dawki są odpowiednio 2 do 7 razy większe u szczurów (200 mg / kg / dobę) i psów (120 mg / kg / dobę), względem wartości AUC. Nie stwierdzono, mającego znaczenie dla ludzi, ryzyka działania rakotwórczego u szczurów, gdy wartości AUC były 1,5 do 4,5-krotnie większe od spodziewanej u ludzi wartości AUC.

Przeprowadzono badanie działania rakotwórczego u myszy (dla dawki 120 mg/kg/dobę) i badania reprodukcyjne (dla dawek 160, 300 i 500 mg/kg/dobę, odpowiednio u szczurów, królików i myszy). Nie oceniano ekspozycji zwierząt na amisulpryd podczas tych ostatnich badań.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Hypromeloza
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/Aluminium.
Opakowania zawierające:

20 tabletek (100 mg, 200 mg)
30 tabletek (100 mg, 200 mg)
30 x 1 tabletki (100 mg, 200 mg)
50 tabletek (100 mg, 200 mg)
60 tabletek (100 mg, 200 mg)
60 x 1 tabletki (100 mg, 200 mg)
90 tabletek (100 mg, 200 mg)
100 tabletek (100 mg, 200 mg)
120 tabletek (200 mg)
150 tabletek (200 mg)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amsulgen, 100 mg, tabletki: pozwolenie nr 22283
Amsulgen, 200 mg, tabletki: pozwolenie nr 22284

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 luty 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amsulgen, 400 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletka 400 mg: Każda tabletka zawiera 400 mg amisulprydu (*Amisulpridum*)

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Tabletka 400 mg: każda tabletka zawiera 130,25 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Biała, w kształcie kapsułki tabletka powlekana z wytłoczonym napisem „AS 400” na jednej stronie i linią podziału na drugiej stronie, o wymiarach 18 mm x 7,7 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Amsulgen jest wskazany w leczeniu ostrej i przewlekłej schizofrenii z:

- objawami pozytywnymi, takimi jak: urojenia, omamy, zaburzenia myślenia, wrogość i podejrzliwość, i/lub
- objawami negatywnymi (ubytkowymi), takimi jak: stępienie uczuć, wycofanie emocjonalne i społeczne.

Dotyczy to również pacjentów z dominującymi objawami negatywnymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

U pacjentów z objawami pozytywnymi:

W leczeniu ostrych epizodów psychotycznych zalecana dawka wynosi 400-800 mg amisulprydu na dobę.

W indywidualnych przypadkach dawkę dobową można zwiększyć do 1200 mg amisulprydu. Nie zbadano w wystarczającym stopniu bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż 1200 mg amisulprydu na dobę, w związku z czym nie zaleca się ich stosowania.

Specjalne dawkowanie na początku leczenia amisulprydem nie jest wymagane. Dawki należy dostosowywać w zależności od indywidualnej odpowiedzi.

U pacjentów, u których występują jednocześnie objawy pozytywne i negatywne, dawki leku należy dostosować w taki sposób, aby uzyskać optymalną kontrolę objawów pozytywnych.

Leczenie podtrzymujące należy prowadzić indywidualnie, stosując najmniejszą skuteczną dawkę produktu.

U pacjentów z przewagą objawów negatywnych (ubytkowych):

Zalecana dawka to 50-300 mg amisulprydu na dobę. Dawkę należy ustalić indywidualnie.

Produkt leczniczy Amsulgen może być podawany raz na dobę w dawkach do 300 mg, większe dawki należy stosować w dawce podzielonej dwa razy na dobę.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci w podeszłym wieku powyżej 65 lat

Nie zaleca się stosowania u pacjentów w podeszłym wieku. Bezpieczeństwo amisulprydu badano na ograniczonej liczbie pacjentów w podeszłym wieku. Jeżeli leczenie amisulprydem jest absolutnie niezbędne, należy zachować szczególną ostrożność ze względu na ryzyko wystąpienia niedociśnienia lub sedacji. Zmniejszenie dawki może być również konieczne z powodu niewydolności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności amisulprydu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat stosowania amisulprydu u młodzieży w schizofrenii. W związku z tym, nie należy stosować amisulprydu u młodzieży od 15 do 18 lat, aż odpowiednie dane będą dostępne. Jeżeli jednak leczenie młodzieży jest absolutnie konieczne, musi być rozpoczynane i kontynuowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu schizofrenii w tej grupie wiekowej. Zastosowanie amisulprydu jest przeciwwskazane u dzieci i młodzieży poniżej 15 roku życia (patrz punkt 4.3).

Niewydolność nerek

Amisulpryd jest wydalany przez nerki. Dawkę dobową należy zmniejszyć do połowy u pacjentów, u których klirens kreatyniny mieści się w zakresie 30-60 ml/min. oraz do jednej trzeciej dawki u pacjentów, u których klirens kreatyniny mieści się w zakresie 10-30 ml/min. Ze względu na brak danych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 10 ml/min), stosowanie amisulprydu w tej grupie pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Niewydolność wątroby

Ponieważ amisulpryd podlega w niewielkim stopniu przemianom metabolicznym, nie ma konieczności zmniejszenia dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Czas trwania leczenia

Dostępne dane pochodzące z kontrolowanych badań klinicznych dotyczą jednego roku. Czas trwania leczenia ustala lekarz prowadzący.

Aby uniknąć objawów odstawienia leczenia należy odstawiać stopniowo (patrz punkt 4.4).

W przypadku dawek, których nie można osiągnąć stosując tę moc, dostępne są tabletki o innej mocy tego produktu leczniczego.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Tabletki należy połykać w całości lub przepołowione, popijając odpowiednią ilością płynu.

Produkt leczniczy Amsulgen można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne występowanie guzów, których wzrost jest zależny od poziomu prolaktyny, np. gruczolaka przysadki typu *prolactinoma* i raka piersi.
- Guz chromochłonny nadnerczy.
- Dzieci i młodzież poniżej 15 roku życia (patrz punkt 4.2).

- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Stosowanie w skojarzeniu z lewodopą (patrz punkt 4.5).
- Stosowanie w skojarzeniu z następującymi produktami leczniczymi, które mogą wywołać ciężkie zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*, tj. z:
 - lekami przeciwarytmicznymi klasy Ia (takimi jak chinidyna i disopyramid)
 - lekami przeciwarytmicznymi klasy III (takimi jak amiodaron i sotalol)
 - innymi lekami, takimi jak beprydyl, cyzapryd, sultopryd, tiorydazyna, metadon, erytromycyna (dożylnie), winkamina (dożylnie), halofantryna, pentamidyna, sparfloksacyna, azolowe leki przeciwgrzybicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jak w przypadku innych neuroleptyków, może wystąpić zagrażający życiu złośliwy zespół neuroleptyczny, z objawami takimi jak hipertermia, sztywność mięśni, zaburzenia czynności autonomicznego układu nerwowego, zaburzenia świadomości oraz zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK). W razie wystąpienia hipertermii, szczególnie, gdy stosowane są duże dawki dobowe, należy przerwać podawanie wszystkich środków przeciwpsychotycznych, w tym amisulprydu.

Podobnie jak w przypadku innych leków antydopaminergicznych, należy zachować ostrożność, stosując amisulpryd u pacjentów z chorobą Parkinsona, gdyż lek ten może nasilać objawy choroby. Amisulpryd może być stosowany tylko wówczas, gdy leczenie neuroleptykiem jest niezbędne.

Wydłużenie odstępu QT

Amisulpryd powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.8). Działanie to może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkich komorowych zaburzeń rytmu serca, takich jak *torsade de pointes*. Jeśli stan kliniczny pacjenta na to pozwala, to przed zastosowaniem amisulprydu zaleca się wykluczenie następujących czynników, które mogą sprzyjać wystąpieniu tego typu zaburzeń rytmu serca. Są to:

- bradykardia (poniżej 55 uderzeń na minutę),
- choroba serca lub nagła śmierć w wywiadzie rodzinnym, lub wydłużenie odstępu QT,
- zaburzenia elektrolitowe, w szczególności hipokaliemia,
- wrodzone wydłużenie odstępu QT,
- stosowane obecnie leki, które mogą powodować znaczną bradykardię (<55 uderzeń na minutę), hipokaliemię, zwolnienie przewodzenia w mięśniu sercowym lub wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5).

Zalecane jest przeprowadzenie badania EKG przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów, szczególnie w podeszłym wieku i u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie rodzinnym lub w przypadku nieprawidłowych wyników badania klinicznego serca. Podczas terapii należy indywidualnie u każdego pacjenta ocenić konieczność monitorowania EKG (np. przy zwiększaniu dawki). Dawkę amisulprydu należy zmniejszyć, jeżeli jest wydłużony odstęp QT, a stosowanie leku przerwać jeżeli QTc >500ms.

Okresowa kontrola elektrolitów jest szczególnie zalecana, jeżeli pacjent przyjmuje leki moczopędne lub choruje jednocześnie na inną chorobę.

Należy unikać jednoczesnego stosowania z lekami przeciwpsychotycznymi (patrz punkt 4.5).

Incydenty naczyniowo-mózgowe

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo prowadzonych u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, zaobserwowano trzykrotny wzrost ryzyka wystąpienia incydentów naczyniowo-mózgowych. Mechanizm prowadzący do zwiększenia tego ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć takiego zagrożenia podczas stosowania innych leków przeciwpsychotycznych oraz w innych grupach pacjentów. W związku z tym amisulpryd należy stosować z ostrożnością u pacjentów, u których występuje ryzyko incydentów naczyniowo-mózgowych.

Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją leczeni lekami przeciwpsychotycznymi są narażeni na zwiększone ryzyko zgonu. Analizy siedemnastu badań kontrolowanych placebo (średni trwania 10 tygodni), głównie u pacjentów przyjmujących atypowe leki przeciwpsychotyczne, ujawniły od 1,6 do 1,7 razy większe ryzyko zgonu u pacjentów leczonych lekami niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo. W trakcie typowego trwającego 10 tygodni kontrolowanego badania, współczynnik zgonów u pacjentów leczonych badanymi lekami wynosił około 4,5% i około 2,6% w grupie placebo. Choć przyczyny zgonów w badaniach klinicznych ze stosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych były zróżnicowane, większość zgonów wydawała się być spowodowana przyczynami ze strony układu krążenia (np. niewydolność serca, nagła śmierć sercowa) lub chorobami infekcyjnymi (np. zapalenie płuc). Wyniki badań obserwacyjnych sugerują, że podobnie jak stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych, leczenie konwencjonalnymi lekami przeciwpsychotycznymi może zwiększać śmiertelność. Nie wiadomo, w jakim stopniu obserwowaną zwiększoną śmiertelność można przypisać lekom przeciwpsychotycznym, a w jakim niektórym cechom pacjentów.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa:

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepicy z zatorami w układzie żylnym, z tego względu przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem leczniczym Amsulgen należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE oraz podjąć odpowiednie działania zapobiegawcze.

Rak piersi:

Amisulpryd może zwiększać stężenie prolaktyny. W związku z tym należy zachować ostrożność, a pacjenci z rakiem piersi w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym podczas terapii amisulprydem powinni być ściśle monitorowani.

Podczas leczenia niektórymi atypowymi środkami przeciwpsychotycznymi, w tym amisulprydem, obserwowano przypadki hiperglikemii. Pacjenci z cukrzycą, lub u których występuje ryzyko cukrzycy, i przyjmujący amisulpryd, powinni regularnie kontrolować stężenie glukozy we krwi.

Amisulpryd może obniżać próg drgawkowy, w związku z czym pacjenci z padaczką w wywiadzie powinni być uważnie obserwowani podczas stosowania amisulprydu.

Amisulpryd jest wydalany z organizmu przez nerki. W razie niewydolności nerek, należy zmniejszyć dawkę lub rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2).

U pacjentów w podeszłym wieku, amisulpryd, podobnie jak inne neuroleptyki, należy stosować ze szczególną ostrożnością ze względu na ryzyko wystąpienia niedociśnienia i sedacji. Zmniejszenie dawki może być również konieczne z powodu niewydolności nerek.

Po nagłym odstawieniu środków przeciwpsychotycznych stosowanych w dużych dawkach rzadko odnotowywano ostre objawy odstawienia, takie jak: nudności, wymioty i bezsenna. Może również nastąpić nawrót objawów psychotycznych, a także pojawianie się ruchów mimowolnych (takich jak akatyzya, dystonia i dyskineza). Z tego względu zaleca się stopniowe odstawianie amisulprydu.

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych, w tym amisulprydu, występowała leukopenia, neutropenia i agranulocytoza. Niewyjaśnione infekcje lub gorączka mogą wskazywać na nieprawidłowy skład krwi (patrz punkt 4.8) i wymagają natychmiastowego dochodzenia hematologicznego.

Łagodny nowotwór przysadki

Amisulpryd może zwiększać stężenie prolaktyny. Podczas leczenia amisulprydem zaobserwowano przypadki łagodnych guzów przysadki, typu prolaktynoma (patrz punkt 4.8). W przypadku bardzo wysokiego stężenia prolaktyny lub klinicznych objawów guza przysadki (takich jak ubytki pola widzenia i bóle głowy), należy wykonać badania obrazowe przysadki. Jeśli potwierdzi się rozpoznanie guza przysadki, leczenie amisulprydem musi zostać przerwane (patrz punkt 4.3).

Tego produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane skojarzenia leków (patrz także punkt 4.3)

- Amisulpryd i produkty lecznicze, które mogą wywołać ciężkie zaburzenia rytmu serca (*torsade de pointes*), tj.:
 - produkty przeciwaritmiczne klasy Ia (chinidyna i dysopyramid)
 - produkty przeciwaritmiczne klasy III (takie jak amiodaron i sotalol)
 - inne produkty lecznicze, takie jak: beprydyl, cyzapryd, sultopryd, tiorydazyna, metadon, erytromycyna (dożylnie), winkamina (dożylnie), halofantryna, pentamidyna, sparfloksacyna, azolowe leki przeciwgrzybiczne.
- Lewodopa: wzajemny antagonizm między efektami lewodopy i neuroleptyków. Amisulpryd może przeciwdziałać efektom działania agonistów dopaminy, np. bromokryptyny, ropinirolu.

Skojarzenia leków niewskazane

- Skojarzenie z następującymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać ryzyko *torsade de pointes* lub wydłużenie odstępu QT, tj. z:
 - produktami powodującymi bradykardię, takimi jak leki β -adrenolityczne, niektórymi antagonistami kanału wapniowego (np. diltiazemem lub werapamilem), klonidyną, guanfacyną i glikozydami naparstnicy
 - produktami leczniczymi powodującymi hipokaliemię lub zaburzającymi równowagę elektrolitową: produktami zmniejszającymi stężenie potasu we krwi, takimi jak diuretyki, środki przeczyszczające, podawana dożylnie amfoterycyna B, glikokortykosteroidy i tetrakozaktyd. Hipokaliemię należy odpowiednio leczyć
 - neuroleptykami, takimi jak pimozyd i haloperydol
 - trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi
 - litem
 - niektórymi lekami przeciwhistaminowymi (np. astemizolem, terfenadyną)
 - meflochiną.
- Amisulpryd może nasilać działanie alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy, w związku z czym podczas stosowania leku nie należy spożywać alkoholu.

Skojarzenia leków wymagające zachowania środków ostrożności

Jednoczesne stosowanie amisulprydu z następującymi produktami może nasilać ich działanie:

- produkty działające na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak narkotyki, środki znieczulające, leki przeciwhistaminowe (antagoniści receptorów H_1) o działaniu uspokajającym, barbiturany, benzodiazepiny i inne produkty anksjolityczne oraz klonidyna i jej pochodne.
- produkty przeciwnadciśnieniowe i inne leki obniżające ciśnienie tętnicze krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

U zwierząt amisulpryd nie wykazywał szkodliwego wpływu na płodność. Obserwowano zmniejszenie płodności związane z farmakologicznym działaniem leku (efekt działania prolaktyny). Nie obserwowano teratogenicznego działania amisulprydu.

Dane kliniczne dotyczące stosowania amisulprydu w czasie ciąży są bardzo ograniczone. Z tego względu nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amisulprydu podczas ciąży u ludzi. Nie zaleca się stosowania tego produktu w czasie ciąży, o ile korzyści nie przeważą ryzyka.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny przed rozpoczęciem leczenia szczegółowo omówić z lekarzem problem skutecznej antykoncepcji.

Jeśli matka w trzecim trymestrze ciąży stosowała leki przeciwpsychotyczne, w tym amisulpryd, noworodek narażony jest na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i/lub objawów odstawienia, które mogą różnić się ciężkością i czasem trwania po porodzie (patrz punkt 4.8). Istnieją doniesienia o występowaniu pobudzenia, wzmożonego napięcia, hipotonii, drżenia, senności, zespołu zaburzeń oddechowych lub zaburzeń karmienia. W związku z tym należy uważnie obserwować noworodka.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy amisulpryd przenika do mleka matki, dlatego karmienie piersią jest przeciwwskazane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nawet jeżeli amisulpryd jest stosowany zgodnie z zaleceniami, może wywoływać senność, co może osłabiać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane są opisane zgodnie z następującą konwencją dotyczącą częstości występowania:

Bardzo często $\geq 1/10$

Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$

Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Dane z badań klinicznych

Wymienione poniżej działania niepożądane obserwowano w kontrolowanych badaniach klinicznych. Należy podkreślić, iż w niektórych przypadkach trudno odróżnić działania niepożądane od objawów choroby podstawowej.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Niezbyt często: Reakcje nadwrażliwości.

Zaburzenia endokrynologiczne:

Często: Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu, które ustępuje po zaprzestaniu stosowania amisulprydu. Może wywoływać mlekotok, zatrzymanie miesiączki lub zaburzenia miesiączkowania, ginekomastię, bolesność lub obrzmienie piersi i zaburzenia erekcji.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Niezbyt często: Hiperglikemia (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia psychiczne:

Często: Bezsenność, lęk, pobudzenie, zaburzenia orgazmu.

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: Mogą wystąpić objawy pozapiramidowe: drżenie, sztywność, hipokinezy, nadmierne ślinienie, akatyzja, dyskinezy. Objawy te są zazwyczaj łagodne po optymalnych dawkach i częściowo przemijające bez odstawiania amisulprydu po podaniu leków przeciwparkinsonowskich. Częstość występowania objawów pozapiramidowych, która jest zależna od dawki, pozostaje bardzo mała w leczeniu pacjentów z przewagą objawów negatywnych w dawkach 50-300mg /dobę.

Często: Może pojawić się ostra dystonia (kurczowy kręcz szyi, *ang. oculogyric crisis* - dwustronne dystoniczne wznoszenie wzroku oraz nadmierny wyprost szyi, szczękocisk). Objawy te są przemijające bez przerwania stosowania amisulprydu, po podaniu leków przeciwparkinsonowskich. Senność.

Niezbyt często: Obserwowano późne dyskinezy charakteryzujące się rytmicznymi ruchami mimowolnymi głównie języka i/lub twarzy, zwykle po długotrwałym podawaniu. Nie powinny być stosowane leki przeciwparkinsonowskie, ponieważ są nieskuteczne i mogą nasilać objawy. Drgawki.

Zaburzenia serca:

Często: Niedociśnienie tętnicze.

Niezbyt często: Bradykardia.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: Zaparcia, wymioty, nudności, suchość w ustach.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Rzadko: Ostre objawy odstawienia, w tym nudności, wymioty i bezsennaść po nagłym zaprzestaniu podawania dużych dawek, również nawrot objawów psychiatrycznych, pojawienie się zaburzeń ruchowych mimowolnych (takich jak akatyzyja, dystonia i dyskineza) (patrz punkt 4.4).

Badania diagnostyczne:

Często: Wzrost masy ciała.

Niezbyt często: Wzrost aktywności enzymów wątrobowych, głównie transaminaz.

Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:

Ponadto przypadki następujących działań niepożądanych zgłaszano spontanicznie:

Zaburzenia endokrynologiczne:

Nieznana: Łagodny guz przysadki typu prolaktynoma (patrz punkt 4.3 oraz 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Nieznana: Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Nieznana: Hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia. Hiponatremia, zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny (SIADH).

Zaburzenia psychiczne:

Nieznana: Splątanie.

Zaburzenia układu nerwowego:

Nieznana: Złośliwy zespół neuroleptyczny (patrz punkt 4.4), będący potencjalnie śmiertelnym powikłaniem.

Zaburzenia serca:

Nieznana: Wydłużenie odstępu QT i komorowe zaburzenia rytmu serca, takie jak *torsade de pointes*, częstoskurcz komorowy, które mogą spowodować migotanie komór lub zatrzymanie akcji serca, nagła śmierć sercowa (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia naczyniowe:

Nieznana: Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, w tym zator tętnicy płucnej, niekiedy śmiertelne, oraz zakrzepica żył głębokich (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Nieznana: Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka.

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy:

Nieznana: Zespół odstawienia u noworodków (patrz punkt 4.6).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania amisulprydu są ograniczone. Opisywano nasilenie znanych działań farmakologicznych produktu, obejmujących senność i sedację, śpiączkę, hipotensję oraz objawy pozapiramidowe. Zgony odnotowano głównie w przypadkach skojarzenia z innymi lekami psychotropowymi.

W razie ostrego przedawkowania, powinna być brana pod uwagę możliwość zastosowania wielu leków.

Amisulpryd jest słabo dializowany, w związku z czym nie należy stosować hemodializy do jego eliminacji z organizmu.

Nie istnieje swoista odtrutka na amisulpryd, dlatego należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące w szpitalu oraz ścisłą obserwację czynności życiowych i czynności serca (EKG) ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QT.

Jeśli wystąpią ciężkie objawy pozapiramidowe, należy zastosować środki przeciwcholinergiczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki neuroleptyczne, benzamidy

Kod ATC: N05AL05

Amisulpryd wiąże się wybiórczo z receptorami dopaminergicznymi podtypu D₂ i D₃ u ludzi, wykazując duże powinowactwo do tych receptorów. Nie wykazuje natomiast powinowactwa do receptorów podtypów D₁, D₄ i D₅.

W przeciwieństwie do klasycznych i atypowych leków neuroleptycznych, amisulpryd nie wykazuje powinowactwa do receptorów serotoninowych, α -adrenergicznych, histaminergicznych H₁ ani cholinergicznych. Ponadto amisulpryd nie wiąże się z receptorami sigma.

W badaniach na zwierzętach amisulpryd podawany w dużych dawkach silniej blokuje postsynaptyczne receptory D₂ w strukturach układu limbicznego niż w prążkowie. Lek stosowany w małych dawkach preferencyjnie blokuje presynaptyczne receptory D₂ i D₃, czego skutkiem jest uwalnianie dopaminy i zjawisko „odhamowania”.

Wymienione powyżej nietypowe właściwości farmakologiczne mogą tłumaczyć skuteczność kliniczną amisulprydu w odniesieniu do objawów schizofrenii zarówno pozytywnych, jak i negatywnych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U ludzi amisulpryd, po podaniu doustnym, wykazuje dwa maksymalne poziomy wchłaniania: pierwszy następuje szybko (po około 1 godzinie od podania leku), drugi – między trzecią a czwartą godziną po podaniu. Stężenia leku w osoczu wynoszą wtedy odpowiednio 39 ± 3 oraz 54 ± 4 ng/ml po podaniu dawki 50 mg. Całkowita biodostępność wynosi 48%.

Posiłki bogate w węglowodany (zawierające 68% płynów) znacząco zmniejszają wartość AUC, T_{max} i C_{max} amisulprydu, natomiast nie stwierdzano żadnych zmian po posiłkach bogatych w tłuszcze. Jednakże znaczenie tych obserwacji w rutynowym stosowaniu klinicznym nie jest znane.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi 5,8 l/kg, stopień wiązania z białkami jest niewielki (16%), a interakcje z lekami nieznane.

Metabolizm

Amisulpryd tylko w niewielkim stopniu podlega przemianom metabolicznym: zidentyfikowano dwa nieaktywne metabolity stanowiące około 4% podanej dawki leku. Amisulpryd nie kumuluje się w organizmie, a jego farmakokinetyka pozostaje niezmienną po wielokrotnym podaniu.

Eliminacja

Okres półtrwania amisulprydu wynosi około 12 godzin po podaniu doustnym. Amisulpryd wydalany jest z moczem w postaci niezmienionej. 50% dawki podanej dożylnie wydalane jest z moczem, z czego 90% wydalane jest w ciągu pierwszej doby. Klirens nerkowy wynosi 20 l/godz. lub 330 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby:

Ponieważ amisulpryd jest słabo metabolizowany, nie jest konieczne zmniejszenie dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Zaburzenia czynności nerek:

Okres półtrwania wydłuża się u pacjentów z niewydolnością nerek, natomiast klirens nerkowy zmniejsza się 2,5 do 3 razy. Wartość AUC dla amisulprydu w łagodnej niewydolności nerek zwiększa się niemal dwukrotnie i prawie dziesięciokrotnie w umiarkowanej niewydolności nerek (patrz punkt 4.2). Doświadczenie w tym zakresie jest jednak ograniczone i brak danych o dawkach większych niż 50 mg. Amisulpryd tylko w bardzo niewielkim stopniu można usunąć z organizmu drogą hemodializy.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące osób w podeszłym wieku (>65 lat) wykazują, że występuje 10-30% wzrost wartości C_{max} , $T_{1/2}$ i AUC po podaniu pojedynczej doustnej dawki 50 mg. Brak danych po powtórnych podaniach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ogólny przegląd zakończonych badań bezpieczeństwa wskazuje, że stosowanie amisulprydu nie pociąga za sobą ryzyka ogólnego, specyficznego dla narządów działania teratogennego, mutagennego ani rakotwórczego. Zmiany obserwowane u szczurów i psów w dawkach poniżej maksymalnej tolerowanej dawki są albo efektami farmakologicznymi, albo pozbawione są istotnego znaczenia toksykologicznego w tych warunkach.

W porównaniu z maksymalnymi zalecanymi dawkami u ludzi, maksymalnie tolerowane dawki są odpowiednio 2 do 7 razy większe u szczurów (200 mg / kg / dobę) i psów (120 mg / kg / dobę), względem wartości AUC. Nie stwierdzono, mającego znaczenie dla ludzi, ryzyka działania rakotwórczego u szczurów, gdy wartości AUC były 1,5 do 4,5-krotnie większe od spodziewanej u ludzi wartości AUC.

Przeprowadzono badanie działania rakotwórczego u myszy (dla dawki 120 mg/kg/dobę) i badania reprodukcyjne (dla dawek 160, 300 i 500 mg/kg/dobę, odpowiednio u szczurów, królików i myszy). Nie oceniano ekspozycji zwierząt na amisulpryd podczas tych ostatnich badań.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Hypromeloza
Magnezu stearynian

Otoczka zawiera:
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/Aluminium.
Opakowania zawierające:

20, 30, 30 x 1, 50, 60, 90, 100 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22285

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 luty 2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**