

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ApoSuprid, 400 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg amisulprydu (*Amisulpridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 190 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Biała lub prawie biała tabletka powlekana w kształcie kapsułki z linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

ApoSuprid jest wskazany w leczeniu ostrej i przewlekłej schizofrenii z objawami pozytywnymi (takimi jak: urojenia, omamy, zaburzenia myślenia) i (lub) objawami negatywnymi (takimi jak: stępienie uczuć, wycofanie emocjonalne i społeczne), w tym także u chorych z przewagą objawów negatywnych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W ostrych zaburzeniach psychiatrycznych, zaleca się dawki doustne wynoszące od 400 mg do 800 mg na dobę. W indywidualnych przypadkach dawkę można zwiększyć do 1200 mg na dobę. Nie zbadano w wystarczającym stopniu bezpieczeństwa stosowania dawek ponad 1200 mg na dobę, dlatego nie należy podawać dawki leku większej niż 1200 mg na dobę. Nie jest konieczne specjalne dostosowywanie dawki w czasie rozpoczynania leczenia amisulprydem. Dawkę należy dobierać w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na lek.

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

Leczenie podtrzymujące należy ustalić indywidualnie i prowadzić najmniejszą skuteczną dawką produktu.

U pacjentów charakteryzujących się przewagą objawów negatywnych, zaleca się podawanie leku doustnie w dawkach od 50 mg do 300 mg na dobę. W każdym przypadku dawkę leku należy ustalać indywidualnie.

Amisulpryd należy podawać raz na dobę w przypadku dawek mniejszych niż 300 mg, większe dawki należy podawać dwa razy na dobę.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Szczególne grupy pacjentów:

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat): bezpieczeństwo stosowania w tej grupie pacjentów było badane na ograniczonej liczbie osób. Amisulpryd należy stosować ze szczególną ostrożnością, z uwagi na możliwość wystąpienia niedociśnienia lub nadmiernej sedacji. Może być konieczne zmniejszenie dawki ze względu na niewydolność nerek.

Stosowanie u dzieci i młodzieży: skuteczność i bezpieczeństwo stosowania amisulprydu u pacjentów w okresie od pokwitania do 18 lat nie zostały ustalone. Dane na temat stosowania amisulprydu u młodzieży ze schizofrenią są ograniczone. W związku z tym, stosowanie amisulprydu u pacjentów w okresie od pokwitania do 18 lat nie jest zalecane; podawanie amisulprydu dzieciom przed okresem pokwitania jest przeciwwskazane, gdyż nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania leku w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.3).

Stosowanie w niewydolności nerek: amisulpryd jest wydalany z organizmu przez nerki. W przypadku niewydolności nerek dawkę leku należy zmniejszyć do połowy u pacjentów, u których klirens kreatyniny (CR_{CL}) mieści się w zakresie 30-60 ml/min oraz do jednej trzeciej dawki u pacjentów, u których klirens kreatyniny (CR_{CL}) mieści się w zakresie 10-30 ml/min.

Brak danych o chorych z ciężkim zaburzeniem czynności nerek ($CR_{CL} < 10$ ml/min), dlatego też nie należy stosować amisulprydu u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Stosowanie w niewydolności wątroby: ponieważ amisulpryd nie podlega w istotnym stopniu przemianom metabolicznym, nie ma konieczności modyfikowania dawki.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stosowanie u pacjentów z nowotworami, których wzrost jest zależny od stężenia prolaktyny, np. z gruczolakiem przysadki typu *prolactinoma*, rakiem piersi.
- Guz chromochłonny nadnerczy.
- Stosowanie u dzieci przed okresem pokwitania.
- Okres karmienia piersią.
- Jednoczesne stosowanie z następującymi lekami, które mogą powodować wystąpienie *torsades de pointes*:
 - leki przeciwartmyczne klasy IA, takie jak chinidyna, dizopiramid, prokainamid.
 - leki przeciwartmyczne klasy III, takie jak amiodaron, sotalol.
 - inne leki, takie jak beprydyl, cyzapryd, sultopryd, tiorydazyna, metadon, erytromycyna podawana dożylnie, winkamina podawana dożylnie, halofantryna, pentamidyna, sparfloksacyna.
- Jednoczesne stosowanie z lewodopą (patrz punkt 4.5).

Powyższa lista nie jest kompletna.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Podobnie jak w przypadku stosowania innych neuroleptyków, możliwe jest wystąpienie potencjalnie śmiertelnego złośliwego zespołu neuroleptycznego z takimi objawami jak hipertermia, sztywność mięśni, zaburzenia czynności autonomicznego układu nerwowego oraz zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy. W razie wystąpienia hipertermii, szczególnie jeśli stosowano duże

dawki dobowe, należy przerwać podawanie jakichkolwiek leków przeciwpsychotycznych, w tym amisulprydu.

Podobnie jak w przypadku innych produktów o działaniu antydopaminergicznym należy zachować szczególną ostrożność w razie stosowania amisulprydu u pacjentów z chorobą Parkinsona, gdyż lek ten może nasilać objawy choroby. Amisulpryd może być stosowany tylko wówczas, gdy leczenie neuroleptykiem jest niezbędne.

- **Udar:**
W randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo przeprowadzonych w populacji pacjentów w podeszłym wieku z demencją, leczonych wybranymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, stwierdzono 3-krotne zwiększenie ryzyka epizodów naczyniowo-mózgowych. Mechanizm zwiększenia tego ryzyka jest nieznan. Nie można wykluczyć podobnego ryzyka podczas stosowania innych leków przeciwpsychotycznych lub w innych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność stosując amisulpryd u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu.
- **Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem:**
Osoby w podeszłym wieku z otępieniem, leczone lekami przeciwpsychotycznymi są w grupie zwiększonego ryzyka zgonu. Analiza siedemnastu badań kontrolowanych placebo (średni czas trwania 10 tygodni), głównie z udziałem pacjentów przyjmujących atypowe leki przeciwpsychotyczne, wykazała, że ryzyko zgonu pacjentów przyjmujących lek było 1,6 do 1,7 razy większe od ryzyka zgonu pacjentów przyjmujących placebo. W przebiegu typowego, 10-tygodniowego kontrolowanego badania, odsetek zgonów wśród pacjentów przyjmujących lek wynosił około 4,5% wobec 2,6% w grupie placebo. Chociaż przyczyny zgonów w badaniach klinicznych dotyczących atypowych leków przeciwpsychotycznych były różne, wydaje się, że powodem większości zgonów były zaburzenia krążenia (np. niewydolność serca, nagły zgon) lub infekcje (np. zapalenie płuc). Z badań obserwacyjnych wynika, że podobnie jak w przypadku stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych, leczenie konwencjonalnymi lekami przeciwpsychotycznymi może zwiększać śmiertelność.
Nie jest jasne, w jakim stopniu zwiększona śmiertelność, stwierdzona w badaniach obserwacyjnych, może być przypisana atypowym lekom przeciwpsychotycznym, a w jakim niektórym cechom pacjentów.
- **Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa:**
Zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (w tym zakończone zgonem) u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi. W związku z częstym występowaniem u pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne nabytych czynników ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, przed włączeniem do leczenia oraz w trakcie stosowania amisulprydu należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka tej choroby, a także podjąć należyte działania zapobiegawcze.
- U pacjentów leczonych niektórymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznym, w tym amisulprydem, odnotowano hiperglikemię, dlatego u pacjentów ze stwierdzoną cukrzycą lub z czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy, u których rozpoczęto leczenie amisulprydem, należy monitorować stężenie glukozy we krwi.
- Amisulpryd może obniżać próg drgawkowy, zatem pacjenci z padaczką w wywiadzie powinni być uważnie obserwowani w czasie leczenia tym lekiem.
- Amisulpryd jest wydalany przez nerki. W przypadku niewydolności nerek należy zmniejszyć dawkę lub rozważyć okresowe przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2).

- U pacjentów w podeszłym wieku amisulpryd należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności, z uwagi na możliwość zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi lub nadmiernego uspokojenia. Może być wymagane zmniejszenie dawki ze względu na niewydolność nerek.
- Po nagłym przerwaniu stosowania dużych dawek amisulprydu opisywano wystąpienie ostrych objawów odstawienia, w tym nudności, wymiotów, bezsenności. Może również wystąpić nawrót objawów psychiatrycznych oraz wystąpienie niekontrolowanych ruchów ciała (takich jak akatyzja, dystonia, dyskineza). Dlatego zaleca się stopniowe odstawianie produktu.
- Odnotowano przypadki leukopenii, neutropenii i agranulocytozy u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, w tym amisulprydem. Niewyjaśnione przypadki zakażenia lub gorączki mogą być objawem dyskrazji krwi (patrz punkt 4.8) i wymagać natychmiastowego zbadania wskaźników hematologicznych.
- Amisulpryd powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (patrz punkt 4.8). Działanie to może zwiększać ryzyko ciężkich komorowych zaburzeń rytmu serca, takich jak *torsades de pointes*. Jeśli stan kliniczny pacjenta na to pozwala, przed każdym zastosowaniem amisulprydu wskazane jest upewnić się, czy nie występują czynniki sprzyjające zaburzeniom czynności serca, takie jak:
 - bradykardia (poniżej 55 uderzeń serca na minutę),
 - zaburzenia serca, nagły zgon lub wydłużenie odstępu QT w wywiadzie rodzinnym,
 - zaburzenia elektrolitowe, w szczególności hipokaliemia,
 - wrodzone wydłużenie odstępu QT,
 - stosowane obecnie leki, które mogą powodować znaczną bradykardię (<55 uderzeń serca na minutę), hipokaliemię, zwolnienie przewodzenia w mięśniu sercowym lub wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5).

Przed rozpoczęciem leczenia wskazane jest wykonanie EKG u wszystkich pacjentów, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z objawami pozytywnymi, z zaburzeniami serca w wywiadzie rodzinnym, z nieprawidłowymi wynikami badań klinicznych dotyczących serca.

W indywidualnych przypadkach należy rozważyć monitorowanie EKG w czasie leczenia (np. podczas zwiększania dawki). Dawkę amisulprydu należy zmniejszyć u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w zapisie EKG lub zakończyć stosowanie, jeśli wartości QT >500 ms.
- Zaleca się okresowe monitorowanie elektrolitów, szczególnie u pacjentów stosujących jednocześnie leki moczopędne lub u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami elektrolitowymi.
- Należy unikać jednoczesnego stosowania leków przeciwpsychotycznych.
- Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Połączenia przeciwwskazane

- Lewodopa: wzajemny antagonizm między działaniem lewodopy i neuroleptyków. Amisulpryd może przeciwdziałać efektom działania agonistów dopaminy, np. bromokryptyny, ropinirolu.

Połączenia niezalecane

- Amisulpryd zwiększa działanie ośrodkowe alkoholu.

Połączenia, które należy wziąć pod uwagę

- Leki o hamującym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy, w tym leki narkotyczne, przeciwbólowe, leki przeciwhistaminowe (antagoniści receptorów H₁) o działaniu uspokajającym, barbiturany, benzodiazepiny i inne leki anksjolityczne, klonidyna i pochodne.
- Leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym i inne leki obniżające ciśnienie krwi.
- Należy zachować ostrożność stosując amisulpryd z lekami, które mogą powodować wydłużenie

odstępu QT, np. lekami przeciwyrytmicznymi klasy IA (takimi jak chinidyna, dizopiramid) i lekami przeciwyrytmicznymi klasy III (takimi, jak amiodaron, sotalol), niektórymi lekami przeciwhistaminowymi, niektórymi innymi lekami przeciwpsychotycznymi i niektórymi lekami przeciwmalarycznymi (np. meflochiną) (patrz punkt 4.4).

Połączenia, które wymagają zachowania środków ostrożności

- Lek, które zwiększają ryzyko *torsade de pointes* lub mogą powodować wydłużenie odstępu QT:
 - leki powodujące bradykardię, takie jak leki β -adrenolityczne, indukujące bradykardię leki blokujące kanał wapniowy (takie jak: diltiazem i werapamil, klonidyna, guanfacyna, glikozydy naparstnicy).
 - leki powodujące hipokaliemię lub zaburzenia równowagi elektrolitowej: leki moczopędne, leki przeczyszczające, amfoterycyna B podawana dożylnie, glikokortykosteroidy, tetrakozaktydy.
 - leki neuroleptyczne, takie jak pimozyd, haloperydol; imipramina, leki przeciwdepresyjne; lit.
 - inne leki, takie jak beprydyl, cyzapryd, sultopryd, tiorydazyna, metadon, erytromycyna podawana dożylnie, winkamina podawana dożylnie, halofantryna, pentamidyna, sparfloksacyna.

Powyższa lista nie jest kompletna.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W badaniach na zwierzętach nie wykazano teratogennego działania amisulprydu. Stwierdzono zmniejszoną płodność wynikającą z działania farmakologicznego produktu (efekt wydzielania prolaktyny). Nie odnotowano działania teratogennego.

Dane kliniczne dotyczące narażenia podczas ciąży są bardzo ograniczone. Z tego względu nie ustalono, jakie jest bezpieczeństwo stosowania amisulprydu podczas ciąży.

Zastosowanie produktu u kobiet w ciąży nie jest zalecane, chyba że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko.

U noworodków narażonych w trzecim trymestrze ciąży na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym amisulprydu) występuje ryzyko działań niepożądanych, takich jak objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienia o różnym nasileniu i czasie trwania (patrz punkt 4.8). Zgłaszano występowanie pobudzenia, hipertonii, hipotonii, drżenia, senności, zaburzeń oddechowych oraz zaburzeń dotyczących karmienia. W związku z tym noworodki powinny być uważnie monitorowane.

Przed rozpoczęciem leczenia u kobiet w wieku rozrodczym należy omówić zastosowanie skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy amisulpryd wydzielany jest do mleka kobiet karmiących piersią. Z tego względu nie należy karmić piersią podczas stosowania leku.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nawet jeśli amisulpryd stosowany jest zgodnie z zaleceniami, może powodować senność, co wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8.).

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane uszeregowano zgodnie z następującą konwencją dotyczącą częstości:

Bardzo często (≥ 10)
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)
Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)
Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)
Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dane z badań klinicznych

Poniższe działania niepożądane odnotowano w badaniach klinicznych. Należy zauważyć, że w niektórych przypadkach trudno odróżnić działania niepożądane od objawów istniejącej choroby.

- Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje alergiczne.

- Zaburzenia endokrynologiczne

Często: amisulpryd zwiększa stężenie prolaktyny w surowicy przemijające po zaprzestaniu stosowania produktu. Hiperprolaktynemia może powodować mlekotok, zatrzymanie miesiączki, ginekomastię, ból piersi, 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: objawy pozapiramidowe: drżenie, wzmożone napięcie mięśniowe, hipokineza, zwiększenie wydzielania śliny, akatyzja, dyskineza. Objawy te po zastosowaniu optymalnych dawek amisulprydu mają zwykle umiarkowane nasilenie i częściowo ustępują po zastosowaniu leczenia przeciw parkinsonizmowi, bez konieczności przerywania przyjmowania amisulprydu. Częstość występowania objawów pozapiramidowych jest zależna od dawki i jest bardzo mała u pacjentów z przeważającymi negatywnymi objawami po podaniu dawek 50-300 mg/dobę.

Często: ostra dystonia (spastyczny kręcz szyi, napadowe przymusowe patrzenie w górę w pozapalnym parkinsonizmie, szczękoscisk), która przemija bez przerywania leczenia amisulprydem, po zastosowaniu leczenia przeciw parkinsonizmowi.

Senność.

Niezbyt często: późne dyskinezy (zwłaszcza po długotrwałym leczeniu) charakteryzujące się rytmicznymi, mimowolnymi ruchami przede wszystkim języka i (lub) mięśni twarzy. Podawanie leków przeciw parkinsonizmowi jest w tych przypadkach nieskuteczne, a nawet może powodować nasilenie objawów. Napady drgawkowe.

- Zaburzenia serca

Często: niedociśnienie.

Niezbyt często: bradykardia.

- Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaparcia, nudności, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej.

- Badania diagnostyczne

Często: zwiększenie masy ciała.

Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, szczególnie aminotransferaz.

Dane po wprowadzeniu amisulprydu do obrotu

Oprócz wymienionych, odnotowano przypadki poniższych działań niepożądanych (zgłoszenia spontaniczne):

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Częstość nieznana: leukopenia, neutropenia i agranulocytoza (patrz punkt 4.4)

- Zaburzenia układu nerwowego:

Częstość nieznana: złośliwy zespół neuroleptyczny (patrz punkt 4.4) zagrażający życiu.

- Zaburzenia serca:

Częstość nieznana: wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG i komorowe zaburzenia rytmu serca, takie jak *torsade de pointes*, tachykardia komorowa, która może prowadzić do migotania komór lub zatrzymania krążenia, nagły zgon (patrz punkt 4.4).

- Zaburzenia naczyniowe:

Częstość nieznana: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w tym zator tętnicy płucnej, niekiedy zakończone zgonem oraz zakrzepica żył głębokich.

- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka.

- Ciąża, połóg i okres okołoporodowy:

Częstość nieznana: noworodkowy zespół odstawienia leku (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 Departamentu 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 niewystarczające. Opisywano nasilenie znanych działań farmakologicznych leku. Należą do nich: senność, działanie sedatywne, śpiączka, niedociśnienie i objawy pozapiramidowe. Zgłaszano zgony, głównie po stosowaniu amisulprydu razem z innymi lekami psychotropowymi.

W razie ostrego przedawkowania należy wziąć pod uwagę możliwość przyjęcia wielu leków.

Ponieważ amisulpryd w niewielkim stopniu podlega dializie, hemodializa nie ma zastosowania w celu jego eliminacji.

Nie istnieje swoiste antidotum na amisulpryd.

Do czasu poprawy stanu pacjenta należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące, polegające na ścisłym monitorowaniu czynności życiowych, w tym ciągłym monitorowaniu czynności serca (ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QT).

W razie znacznego nasilenia objawów pozapiramidowych należy podać leki przeciwcholinergiczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AL05.

Mechanizm działania

Amisulpryd wiąże się wybiórczo z receptorami dopaminergicznymi podtypu D₂ i D₃, do których wykazuje duże powinowactwo, natomiast nie wykazuje powinowactwa do receptorów podtypów D₁, D₄ i D₅.

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

W badaniach na zwierzętach wykazano, że amisulpryd w dużych dawkach silniej niż w prądkowiu blokuje receptory dopaminergiczne położone w strukturach układu limbicznego.

W mniejszych dawkach blokuje przede wszystkim presynaptyczne receptory D₂ i D₃, co skutkuje uwolnieniem dopaminy odpowiedzialnej za zjawisko „odhamowania”.

Ten profil farmakologiczny tłumaczy kliniczną skuteczność amisulprydu w leczeniu negatywnych i pozytywnych objawów schizofrenii.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

U ludzi amisulpryd wykazuje dwa szczyty wchłaniania: jeden następuje szybko, około godziny po podaniu leku, a drugi między 3. a 4. godziną po podaniu. Odpowiednie stężenia leku w osoczu wynoszą 39 ± 3 i 54 ± 4 ng/ml po podaniu dawki 50 mg.

Objętość dystrybucji wynosi 5,8 l/kg, amisulpryd w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza (16%) i prawdopodobnie nie wchodzi w interakcje z innymi lekami.

Całkowita biodostępność wynosi 48%. Amisulpryd jest metabolizowany w niewielkim stopniu: zidentyfikowano dwa nieaktywne metabolity, stanowiące w przybliżeniu 4% dawki leku. Amisulpryd nie ulega kumulacji w organizmie, a jego właściwości farmakokinetyczne pozostają niezmienione po podaniu dawek wielokrotnych. Okres półtrwania amisulprydu w fazie eliminacji po dawce doustnej wynosi około 12 godzin.

Amisulpryd jest wydalany w moczu w postaci niezmienionej. Pięćdziesiąt procent dawki podanej dożylnie jest wydalone z moczem, przy czym 90% tej ilości w ciągu pierwszych 24 godzin. Klirens nerkowy wynosi 20 l na godzinę lub 330 ml/min.

Posiłki bogate w węglowodany (zawierające 68% płynów) istotnie obniżają wartości AUC, T_{max} i C_{max} amisulprydu, ale nie stwierdzono zmian po podaniu posiłków bogatych w tłuszcze. Jednakże znaczenie tych obserwacji w rutynowym stosowaniu klinicznym nie jest znane.

Zaburzenia czynności wątroby: lek jest metabolizowany w niewielkim stopniu, u pacjentów z niewydolnością wątroby obniżenie dawki nie powinno być konieczne.

Zaburzenia czynności nerek: okres półtrwania w fazie eliminacji nie zmienia się u pacjentów z niewydolnością nerek, natomiast klirens nerkowy zmniejsza się 2,5 do 3 razy. Wartość AUC amisulprydu w niewielkiej niewydolności nerek zwiększa się dwukrotnie, a prawie dziesięciokrotnie w umiarkowanej niewydolności nerek (patrz punkt 4.2). Jednakże doświadczenie jest ograniczone i brak danych dla dawek większych niż 50 mg.

Amisulpryd w bardzo małym stopniu podlega dializie.

Ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące osób w podeszłym wieku (>65 roku życia) wykazują po doustnym przyjęciu pojedynczej dawki 50 mg zwiększenie o 10–30% wartości C_{max} , $T_{1/2}$ i AUC. Brak danych dla dawek wielokrotnych.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przegląd zakończonych badań dotyczących bezpieczeństwa wykazał, że stosowanie amisulprydu nie jest związane z ryzykiem ogólnym, swoistym dla narządów, teratogennym, genotoksycznym ani rakotwórczym. Zmiany obserwowane u szczurów i psów, po zastosowaniu dawki mniejszej, niż maksymalna dawka tolerowana, są albo skutkiem działania farmakologicznego, albo w tych warunkach nie mają dużego toksykologicznego znaczenia. W porównaniu do maksymalnej zalecanej dawki stosowanej u ludzi, maksymalne tolerowane dawki są w zakresie wartości AUC odpowiednio 2 i 7-krotnie większe u szczurów (200 mg/kg mc./dobę) i u psów (120 mg/kg mc./dobę). 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 badania dotyczące działania rakotwórczego (120 mg/kg mc./dobę) u myszy i badania dotyczące rozrodczości (160, 300 i 500 mg/kg mc./dobę, odpowiednio u szczurów, królików i myszy). Nie oceniono w tych ostatnich badaniach narażenia zwierząt na działanie amisulprydu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Laktoza jednowodna

Metyloceluloza

Karboksymetyloskrobia sodowa Typ A

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Kopolimer metakrylanu butylu zasadowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

Magnezu stearynian

Makrogol 6000

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

Blistry PVC/Aluminium w tekturowym pudełku, zawierające 30, 60, 90 tabletek powlekanych.

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

Apotex Europe B.V.

Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:

19608

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.01.2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO