

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amipryd, 100 mg, tabletki
Amipryd, 200 mg, tabletki
Amipryd, 400 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Amipryd, 100 mg: każda tabletki zawiera 100 mg amisulprydu (*Amisulpridum*).
Amipryd, 200 mg: każda tabletki zawiera 200 mg amisulprydu (*Amisulpridum*).
Amipryd, 400 mg: każda tabletki zawiera 400 mg amisulprydu (*Amisulpridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Każda tabletki Amipryd, 100 mg, zawiera 65 mg laktozy.
Każda tabletki Amipryd, 200 mg, zawiera 130,02 mg laktozy.
Każda tabletki Amipryd, 400 mg, zawiera 260,02 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Amipryd, 100 mg: białe, owalne i obustronnie wypukłe tabletki o gładkiej, jednolitej powierzchni, z linią podziału po obu stronach, o wymiarach około 11,1 x 6,3 mm.

Amipryd, 200 mg: białe, owalne i obustronnie wypukłe tabletki, o jednolitej powierzchni po jednej stronie, a po drugiej z grawerem „HL” („H” po jednej stronie linii podziału, a „L” po drugiej), z linią podziału po obu stronach, o wymiarach około 14,0 x 8,0 mm.

Amipryd, 400 mg: białe, podłużne i obustronnie wypukłe tabletki o gładkiej, jednolitej powierzchni, z linią podziału po obu stronach, o wymiarach około 16,7 x 9,5 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Amipryd stosowany jest w leczeniu ostrej i przewlekłej schizofrenii z objawami pozytywnymi (takimi jak: urojenia, omamy, zaburzenia myślenia, wrogość i nieufność) i (lub) objawami negatywnymi (takimi jak: słabienie uczuć, wycofanie emocjonalne i społeczne), w tym także u chorych z przewagą objawów negatywnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

U pacjentów z objawami pozytywnymi

W ostrych zaburzeniach psychiatrycznych zaleca się dawki doustne wynoszące od 400 do 800 mg amisulprydu na dobę. W indywidualnych przypadkach dawkę można zwiększyć do 1200 mg amisulprydu na dobę. 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. Dawkę należy dobierać w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na lek.

U pacjentów, u których występują jednocześnie objawy pozytywne i negatywne

Dawkę leku należy ustalić tak, żeby uzyskać optymalną kontrolę objawów pozytywnych (400 do 800 mg na dobę).

Leczenie podtrzymujące należy prowadzić najmniejszą skuteczną dawką produktu.

U pacjentów charakteryzujących się przewagą objawów negatywnych

Zaleca się podawanie leku doustnie w dawkach od 50 do 300 mg amisulprydu na dobę. Dawkę leku należy ustalać indywidualnie.

Amisulpryd może być podawany raz na dobę w dawkach do 400 mg, większe dawki należy stosować w dawce podzielonej, dwa razy na dobę.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Bezpieczeństwo stosowania w tej grupie pacjentów było badane u ograniczonej liczby osób. Amisulpryd należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności, z uwagi na możliwość wystąpienia spadków ciśnienia tętniczego krwi lub nadmiernej sedacji. Może być konieczne zmniejszenie dawki ze względu na niewydolność nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności amisulprydu u ludzi od okresu pokwitania do 18 lat. Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat stosowania amisulprydu u młodzieży w schizofrenii. W związku z tym, nie zaleca się stosowania amisulprydu u pacjentów od okresu pokwitania do 18 lat. Jeżeli jednak leczenie takich pacjentów jest absolutnie konieczne, musi być rozpoczynane i kontynuowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu schizofrenii w tej grupie wiekowej. Stosowanie amisulprydu jest przeciwwskazane u dzieci przed okresem pokwitania, gdyż nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania leku w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z niewydolnością nerek

Amisulpryd jest eliminowany 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 uszkodzeniem nerek ($CR_{CL} < 10$ ml/min), dlatego też nie należy stosować leku u tych pacjentów (patrz punkt 4.3).

Niewydolność wątroby

Ponieważ amisulpryd podlega w niewielkim stopniu przemianom metabolicznym, nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy połykać w całości lub przepołowione, popijając wodą. Produkt leczniczy może być przyjmowany niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Występowanie nowotworów, których wzrost jest zależny od poziomu prolaktyny, np. gruczolaka przysadki typu *prolaktynoma* i raka piersi.
- Guz chromochłonny nadnerczy.

- Dzieci przed okresem pokwitania.
- Stosowanie w skojarzeniu z lewodopą (patrz punkt 4.5).
- Stosowanie w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które mogą wywołać ciężkie zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*, na przykład z:
 - lekami przeciwartmicznymi klasy IA (jak chinidyna, dyzopiramid);
 - lekami przeciwartmicznymi klasy III (jak amiodaron i sotalol);
 - innymi lekami, takimi jak beprydyl, cyzapryd, sultopryd, tiorydazyna, metadon, erytromycyna podawana dożylnie, winkamina podawana dożylnie, halofantryna, pentamidyna, sparfloksacyna, azolowe leki przeciwgrzybicze (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania amisulprydu zgłaszano ciężkie uszkodzenia wątroby. Należy poinformować pacjenta o konieczności natychmiastowego zgłaszania objawów, takich jak astenia, jadłowstręt, nudności, wymioty, ból brzucha lub żółtaczka. W takim przypadku, należy niezwłocznie przeprowadzić badania, w tym badania kliniczne, i biologiczną ocenę czynności wątroby (patrz punkt 4.8).

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.

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

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.

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.

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, 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 razie nieprawidłowych wyników badania klinicznego serca. Podczas terapii należy indywidualnie u każdego pacjenta ocenić konieczność monitorowania EKG (np. podczas zwiększania 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).

Udar mózgu

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 czas 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 wydawała się 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.

Amisulpryd nie jest przeznaczony do leczenia otępienia związanego z zaburzeniami zachowania.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żylną 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 amisulprydem 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.

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).

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych, 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.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skojarzenia leków przeciwwskazane

- Produkty lecznicze, które mogą powodować wystąpienie *torsade de pointes*, takie jak np.:
 - leki przeciwaritmiczne klasy IA, takie jak chinidyna, dyzopiramid;
 - leki przeciwaritmiczne klasy III, takie jak amiodaron, sotalol;
 - inne leki takie jak beprydyl, cyzapryd, sultopryd, tiorydazyna, metadon, erytromycyna podawana dożylnie, winkamina podawana dożylnie, halofantryna, pentamidyna, sparfloksacyna, azolowe leki przeciwgrzybicze.
- Lewodopa: wzajemny antagonizm lewodopy i neuroleptyków. Amisulprzyd może działać przeciwnie do agonistów dopaminy, takich jak bromokryptyna, ropinirol.

Skojarzenia leków niezalecane

- Skojarzenie z produktami leczniczymi, które mogą zwiększać ryzyko *torsade de pointes* lub wydłużenia odstępu QT:
 - 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;
 - imipraminą, lekiem przeciwdepresyjnym;
 - 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 z następującymi produktami może nasilać ich działanie:
 - produkty działające na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak narkotyki, leki znieczulające i przeciwbólowe, 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;
 - klozapina: jednoczesne stosowanie z amisulprzydem może prowadzić do zwiększenia stężenia amisulprzydu w osoczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W badaniach na zwierzętach nie wykazano teratogennego działania amisulprydu.

Dane kliniczne dotyczące ekspozycji w czasie ciąży są bardzo ograniczone. Z tego względu bezpieczeństwo stosowania amisulprydu w czasie ciąży nie jest ustalone. Amisulpryd przenika przez łożysko. Nie zaleca się przyjmowania leku w ciąży, chyba że korzyści przekraczają ryzyko. U kobiet w wieku rozrodczym, należy omówić zastosowanie skutecznej antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia amisulprydem.

U noworodków, których matki stosowały leki przeciwpsychotyczne (w tym amisulpryd) w trzecim trymestrze ciąży, mogą wystąpić działania niepożądane, w tym objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienia o różnym nasileniu i czasie trwania. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z pobieraniem pokarmu. Dlatego należy starannie kontrolować stan noworodków.

Karmienie piersią

W niektórych przypadkach amisulpryd przenika do mleka kobiecego w ilościach znacznie powyżej akceptowanej wartości 10% dawki znormalizowanej względem masy ciała matki, ale stężenia we krwi u niemowląt karmionych piersią nie były oceniane. Nie ma wystarczających informacji na temat wpływu amisulprydu na noworodki i niemowlęta. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy powstrzymać się od leczenia amisulprydem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

W badaniach na zwierzętach obserwowano zmniejszenie płodności związane z farmakologicznym działaniem leku (efekt działania prolaktyny).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Amisulpryd stosowany zgodnie z zaleceniami może wywoływać senność oraz niewyraźne widzenie, co może osłabiać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poniżej wymieniono istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z następującą konwencją dotyczącą częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia, neutropenia (patrz punkt 4.4)	Agranulocytoza (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje alergiczne		
Zaburzenia endokrynologiczne		Wzrost stężenia prolaktyny w surowicy, ustępujący po odstawieniu leku. Hiperprolaktyn		Łagodny guz przysadki typu <i>prolactinoma</i> (patrz punkty 4.3 i 4.4)	

		emia może powodować mlekotok, zatrzymanie miesiączki, ginekomastię, ból piersi i zaburzenia erekcji			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hiperglikemia (patrz punkt 4.4), hipertriglicerydemia i hipercholesterolemia	Hiponatremia, zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH)	
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna, lęk, pobudzenie, zaburzenia orgazmu	Splątanie		
Zaburzenia układu nerwowego	Objawy pozapiramidowe: drżenia, wzmożone napięcie mięśniowe hipokinezya, nadmierne ślinienie się, akatyzya, dyskineza*	Ostra dystonia (kurczowy kręczy szyi, napady wejrzeniowe, szczękocisk)** Senność	Późna dyskineza z objawami: rytmiczne ruchy mimowolne, przede wszystkim języka i/lub twarzy szczególnie po długotrwałym podawaniu leku.*** Napady padaczkowe	Złośliwy zespół neuroleptyczny (potencjalnie zagrażający życiu) (patrz punkt 4.4)	Zespół niespokojnych nóg
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.7)			
Zaburzenia serca			Bradykardia	Wydłużenie odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu takie jak <i>torsade de pointes</i> , częstoskurcz komorowy, migotanie komór, zatrzymanie krążenia, nagły zgon (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie	Zwiększone ciśnienie krwi	Zakrzepica żylna w tym przypadki	

				zatorowości płucnej, czasem kończące się zgonem, oraz zakrzepica żył głębokich	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Przekrwienie błony śluzowej nosa, zachłystowe zapalenie płuc (głównie po skojarzeniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi i lekami o hamującym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy)		
Zaburzenia żołądka i jelit		Zaparcia, nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Uszkodzenie wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka	Reakcja nadwrażliwości na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Osteopenia, osteoporoza		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zatrzymanie moczu		
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy					Zespół odstawienia u noworodka (patrz punkt 4.6)
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	Wzrost aktywności enzymów wątrobowych, głównie aminotransferaz		

* Objawy te po stosowaniu podtrzymujących dawek leku mają zazwyczaj umiarkowane nasilenie i częściowo ustępują po podaniu leku przeciw parkinsonizmowi, bez konieczności przerywania podawania amisulprydu. Częstość występowania objawów pozapiramidowych jest zależna od dawki i jest bardzo mała u pacjentów z przeważającymi negatywnymi objawami leczonych dawkami 50 do 300 mg na dobę.

**Objawy ustępują bez przerwania leczenia amisulprydem po podaniu leku przeciwparkinsonowskiego.

*** Leki przeciwparkinsonowskie są nieskuteczne i mogą nasilać objawy.

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

Istnieje niewiele danych dotyczących przedawkowania amisulprydu. Opisywano nasilenie znanych działań farmakologicznych leku, tzn. zawroty głowy, nadmierne uspokojenie, spadek ciśnienia krwi oraz objawy pozapiramidowe, w cięższych zatruciach - śpiączkę. Donoszono o przypadkach zgonów, głównie po stosowaniu łącznie z innymi lekami psychotropowymi.

W razie ostrego przedawkowania należy zawsze brać pod uwagę zażycie wielu leków.

Amisulpryd nie jest eliminowany z organizmu drogą hemodializy. Dlatego ta metoda leczenia nie powinna być stosowana.

Nie istnieje swoista odtrutka na amisulpryd. Leczenie polega zatem na postępowaniu podtrzymującym podstawowe czynności życiowe i ścisłym monitorowaniu najważniejszych ich parametrów, w tym czynności serca (ryzyko wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG) przez odpowiednio długi czas.

W razie gdy dołączą się ciężkie objawy pozapiramidowe, należy zastosować leki przeciwocholinergiczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne, neuroleptyczne, Kod ATC: N05AL05

Amisulpryd jest lekiem przeciwpsychotycznym należącym do klasy podstawionych benzamidów. Amisulpryd wiąże się wybiórczo z receptorami dopaminergicznymi podtypu D₂ i D₃, do których wykazuje duże powinowactwo. Nie wykazuje natomiast 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.

Jak wykazano u zwierząt, amisulpryd w dużych dawkach silniej blokuje postsynaptyczne receptory D₂ w strukturach układu limbicznego niż w prążkowie. W przeciwieństwie do klasycznych neuroleptyków amisulpryd nie powoduje katepsji. W czasie dłuższego leczenia amisulprydem nie występuje także nadwrażliwość receptorów dopaminergicznych D₂. Lek stosowany w małych dawkach preferencyjnie blokuje presynaptyczne receptory D₂ i D₃, czego skutkiem jest uwalnianie dopaminy i zjawisko „odhamowania”.

Wymienione powyżej nietypowe własności farmakologiczne mogą tłumaczyć przeciwpsychotyczne działanie amisulprydu w większych dawkach poprzez blokowanie postsynaptycznych receptorów dopaminergicznych i jego skuteczność w mniejszych dawkach, w przypadku negatywnych objawów, poprzez blokowanie presynaptycznych receptorów dopaminergicznych.

Lek wywołuje niepożądane objawy pozapiramidowe, co może być związane z jego preferencyjną aktywnością w układzie limbicznym.

W badaniach klinicznych prowadzonych u chorych na schizofrenię z ciężkimi zaostrzeniami choroby, amisulpryd znacząco łagodził wtórne objawy negatywne, jak również objawy afektywne, takie jak obniżenie nastroju i spowolnienie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Amisulpryd, po podaniu doustnym, wykazuje u ludzi 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 niezmienną. 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, narządowo swoistego 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 (2910)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem, w temperaturze poniżej 25 °C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium zawierające 30 tabletek, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A.
ul. Żmigrodzka 242 E, 51-131 Wrocław
tel.: +48 (71) 352 95 22
faks: +48 (71) 352 76 36

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amipryd, 100 mg: 25528
Amipryd, 200 mg: 25529
Amipryd, 400 mg: 25530

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.09.2019 r.

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