

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amisan, 400 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Amisan, 400 mg, tabletki powlekane: Jedna tabletki powlekana zawiera 400 mg amisulprydu (*Amisulpridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletki zawiera 200 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe lub białawe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie, o rozmiarach 18 x 8 mm.

Tabletki powlekane można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Amisulpryd wskazany jest w leczeniu ostrej i przewlekłej schizofrenii:

- z objawami pozytywnymi, takimi jak urojenia, omamy, zaburzenia myślenia, wrogość, nieufność;
- z przewagą objawów negatywnych (zespół niedoboru), takimi jak stępienie uczuć, wycofanie emocjonalne i społeczne.

Amisulpryd hamuje również wtórne objawy negatywne w stanach przebiegających z objawami pozytywnymi oraz zaburzenia afektywne, takie, jak depresyjny nastrój lub ociężałość umysłowa.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Objawy pozytywne

W przypadku stanów przebiegających z objawami pozytywnymi zaleca się podawanie produktu doustnie w dawkach od 400 do 800 mg na dobę. W indywidualnych przypadkach dawkę można zwiększyć do 1200 mg na dobę. Nie należy stosować dawek większych niż 1200 mg na dobę, ponieważ nie przeprowadzono szeroko zakrojonych badań dotyczących bezpieczeństwa ich stosowania.

Nie ma konieczności specjalnego dostosowywania dawki podczas rozpoczynania leczenia. Dawki należy dobierać w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na lek.

Leczenie podtrzymujące należy prowadzić podając najmniejszą skuteczną dawkę produktu.

Objawy negatywne

U pacjentów charakteryzujących się przewagą objawów negatywnych (zespół niedoboru) zaleca się podawanie produktu w dawkach od 50 mg do 300 mg na dobę. Dawki należy dobierać indywidualnie.

Amisulpryd w dawce doustnej nieprzekraczającej 400 mg na dobę można stosować w jednej dawce, większe dawki należy podawać w dwóch dawkach podzielonych.

Osoby w podeszłym wieku

Badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania amisulprydu przeprowadzono u ograniczonej liczby pacjentów w podeszłym wieku. Amisulpryd należy stosować z zachowaniem zwiększonej ostrożności, ze względu na ryzyko zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi lub nadmiernej sedacji. Może być także konieczne zmniejszenie dawki ze względu na niewydolność nerek.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania amisulprydu u dzieci i młodzieży w wieku od okresu pokwitania do 18 lat. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania amisulprydu u młodzieży ze schizofrenią. Nie zaleca się stosowania amisulprydu u dzieci i młodzieży w wieku od okresu pokwitania do 18 lat. Stosowanie amisulprydu jest przeciwwskazane u dzieci przed okresem pokwitania, gdyż nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania leku w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności nerek

Amisulpryd jest eliminowany z organizmu przez nerki. U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny w zakresie 30-60 ml/min), dawkę należy zmniejszyć do połowy oraz do jednej trzeciej dawki u pacjentów, u których klirens kreatyniny (ang. *Creatinine Clearance*, CL_{CR}) mieści się w zakresie 10-30 ml/min. Ze względu na brak doświadczeń u chorych z ciężkim zaburzeniem czynności nerek ($CL_{CR} < 10$ ml/min), należy zachować szczególną ostrożność w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby

Ponieważ amisulpryd jest słabo metabolizowany w wątrobie, nie ma konieczności zmniejszania dawki.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Amisan tabletki należy zażywać bez żucia, z wystarczającą ilością płynu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1;
- Jednoczesne występowanie nowotworów, których wzrost jest zależny od stężenia prolaktyny (np. gruczolak przysadki typu *prolactinoma* i rak piersi) (patrz punkty 4.4 i 4.8);
- Guz chromochłonny nadnerczy;
- Dzieci przed okresem pokwitania;
- Jednoczesne stosowanie z lewodopą (patrz punkt 4.5);

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w przypadku stosowania innych neuroleptyków, możliwe jest wystąpienie złośliwego zespołu neuroleptycznego, z takimi objawami, jak hipertermia, zwiększona sztywność mięśni, zaburzenia czynności autonomicznego układu nerwowego, zmieniona świadomość oraz zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (ang. *Creatinine Phosphokinase*, CPK) w surowicy. W razie hipertermii, szczególnie po dużych dawkach dobowych leków, należy przerwać podawanie wszystkich leków neuroleptycznych, w tym amisulprydu.

Podobnie jak w przypadku innych produktów o działaniu przeciwdopaminergicznym, należy zachować szczególną ostrożność przepisując amisulpryd pacjentom z chorobą Parkinsona, gdyż amisulpryd może nasilić objawy choroby. Amisulpryd można stosować tylko wtedy, gdy leczenie neuroleptykiem jest niezbędne.

Podczas stosowania amisulprydu zgłaszano znaczny toksyczny wpływ na wątrobę. 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).

Wydłużenie odstępu QT

Amisulpryd wywołuje wydłużenie odstępu QT. Działanie to zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich komorowych zaburzeń rytmu serca, takich jak *torsade de pointes*.

Należy zachować ostrożność przepisując amisulpryd pacjentom z rozpoznaną chorobą układu krążenia lub rodzinnie występującym wydłużeniem odstępu QT.

Należy unikać jednoczesnego stosowania z neuroleptykami.

Ponadto, należy zachować ostrożność w przypadku występowania następujących czynników:

- Znaczna bradykardia.
- Wrodzone wydłużenie odstępu QT.
- Zaburzenia elektrolitowe, w szczególności hipokaliemia lub hipomagnezemia.
- Jednoczesne stosowanie leków, które powodują wydłużenie odstępu QT.

Udar mózgu

W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, przeprowadzonych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, leczonych niektórymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, stwierdzono 3-krotne zwiększenie częstości epizodów naczyniowo-mózgowych. Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć podobnego zwiększenia ryzyka w przypadku stosowania innych leków przeciwpsychotycznych lub w innych grupach pacjentów. U pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgowego amisulpryd należy stosować z ostrożnością.

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 obejmujących pacjentów przyjmujących atypowe leki przeciwpsychotyczne, wykazały, że ryzyko zgonu u chorych otrzymujących lek było od 1,6 do 1,7 razy większe niż ryzyko zgonu u chorych otrzymujących placebo. Podczas typowego 10-tygodniowego badania z grupą kontrolną, stwierdzono zgony u około 4,5% chorych otrzymujących atypowy lek przeciwpsychotyczny, w porównaniu do około 2,6% w grupie placebo. Chociaż przyczyny zgonu w badaniach klinicznych ze stosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych były różne, większość zgonów wydawała się być spowodowana zaburzeniami sercowo-naczyniowymi (np. niewydolność serca, nagły zgon) lub infekcją (np. zapalenie płuc). Badania obserwacyjne wskazują, że podobnie, jak w przypadku atypowych leków przeciwpsychotycznych, leczenie konwencjonalnymi lekami przeciwpsychotycznymi również może zwiększać śmiertelność. Nie ustalono jednoznacznie, w jakim zakresie zwiększenie śmiertelności w badaniach obserwacyjnych można przypisać leкови przeciwpsychotycznemu, a w jakim innym indywidualnym cechom pacjenta.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, ang. *Venous Thromboembolism*). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka VTE, z tego względu przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem Amisan należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE oraz podjąć działania zapobiegawcze.

Odnotowano występowanie hiperglikemii u pacjentów leczonych niektórymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi (w tym amisulprydem). Dlatego u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą lub czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy, rozpoczynających leczenie amisulprydem, należy zapewnić właściwe monitorowanie glikemii w trakcie leczenia.

Amisulpryd może obniżać próg drgawkowy. Dlatego w czasie leczenia amisulprydem należy uważnie obserwować pacjentów z padaczką w wywiadzie.

Amisulpryd jest wydalany z organizmu przez nerki. W przypadku ciężkiej niewydolności nerek dawkę leku należy zmniejszyć lub rozważyć zastosowanie leczenia przerywanego (patrz punkt 4.2).

Podobnie, jak w przypadku innych neuroleptyków, u pacjentów w podeszłym wieku amisulpryd należy stosować ze szczególną ostrożnością, z uwagi na ryzyko obniżenia ciśnienia tętniczego krwi lub nadmiernej sedacji. Może być konieczne zmniejszenie dawki, ze względu na niewydolność nerek

Po nagłym przerwaniu leczenia dużymi dawkami terapeutycznymi leków przeciwpsychotycznych opisywano objawy odstawienia, takie jak nudności, wymioty i bezsenność. Może również dojść do nawrotu objawów psychotycznych, a także do wystąpienia zaburzeń ruchowych (takich jak akatyzja, dystonia i dyskinezy). Z tego względu, zaleca się stopniowe odstawianie amisulprydu.

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych, w tym amisulprydu, zgłaszano przypadki leukopenii, neutropenii i agranulocytozy. Zakażenie lub gorączka o niewyjaśnionej przyczynie mogą być objawami nieprawidłowego składu krwi, co wymaga natychmiastowej diagnostyki hematologicznej.

Rak piersi

Amisulpryd może zwiększać stężenie prolaktyny. Dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów z rakiem piersi w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym oraz prowadzić ścisłą obserwację tych pacjentów w trakcie leczenia amisulprydem.

Łagodny nowotwór przysadki

Amisulpryd może zwiększać stężenie prolaktyny. Podczas leczenia amisulprydem zaobserwowano przypadki łagodnych guzów przysadki (patrz punkt 4.8.) W przypadku bardzo dużego 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, należy przerwać leczenie amisulprydem.

Laktoza

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

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skojarzenia przeciwwskazane

Lewodopa: wzajemny antagonizm lewodopy i neuroleptyków. Amisulpryd może działać przeciwnie do agonistów dopaminy (np. bromokryptyna, ropinirol).

Skojarzenia niezalecane

Amisulpryd może nasilać działanie alkoholu.

Skojarzenia wymagające rozważenia

Leki o działaniu hamującym na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak opioidy, leki przeciwbólowe, leki przeciwhistaminowe H₁ o działaniu uspokajającym, barbiturany, benzodiazepiny i inne leki anksjolityczne, klonidyna i jej pochodne.

Leki przeciwnadciśnieniowe i inne leki zmniejszające ciśnienie tętnicze krwi.

Jednoczesne stosowanie amisulprydu i klozapiny może prowadzić do zwiększenia stężenia amisulprydu w osoczu.

Należy zachować ostrożność, przepisując amisulpryd z lekami wydłużającymi odstęp QT, takimi jak leki przeciwarytmiczne klasy IA (np. chinidyna, dysopiramid) i klasy III (np. amiodaron, sotalol), niektórymi lekami przeciwhistaminowymi, niektórymi innymi lekami przeciwpsychotycznymi i niektórymi lekami przeciwmalarycznymi (np. meflochina) (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania amisulprydu u kobiet w okresie ciąży. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amisulprydu w okresie ciąży. Amisulpryd przenika przez łożysko. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania amisulprydu w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji, chyba że korzyści przeważają nad ryzykiem.

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym produktu Amisan) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym zaburzenia pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienia, które mogą mieć różną ciężkość i czas trwania (patrz punkt 4.8). Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie mięśniowe, obniżone napięcie mięśniowe, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane.

Karmienie piersią

Amisulpryd przenika do mleka ludzkiego w znacznym stopniu, czasem 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/niemowlęta. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy wstrzymać się od leczenia amisulprydem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety

Płodność

Obserwowano zmniejszenie płodności u badanych zwierząt, związane z farmakologicznym działaniem leku (za pośrednictwem prolaktyny).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz zgodnie z częstością 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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: Leukopenia, neutropenia (patrz punkt 4.4).
Rzadko: Agranulocytoza (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: Reakcje alergiczne.

Zaburzenia endokrynologiczne

Często: Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ustępujące po przerwaniu stosowania leku. Może być przyczyną mlekotoku, braku miesiączki, ginekomastii, bólu piersi i zaburzenia erekcji.

Rzadko: Łagodny guz przysadki (*prolactinoma*) (patrz punkty 4.4).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: Hiperglikemia (patrz punkt 4.4), hipertriglicydemia, hipercholesterolemia.

Rzadko: Hiponatremia, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH).

Zaburzenia psychiczne

Często: Bezsenność, lęk, pobudzenie, zaburzenia orgazmu.

Niezbyt często: Splątanie.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Objawy pozapiramidowe: drżenie, sztywność, hipokinezyja, zwiększenie wydzielania śliny, akatyzyja, dyskineza. Objawy te po zastosowaniu optymalnych dawek produktu są na ogół łagodne i częściowo ustępują po podaniu leku przeciw parkinsonizmowi, bez konieczności przerywania leczenia amisulprydem. Częstość ich występowania jest zależna od dawki i pozostaje bardzo mała u pacjentów z dominującymi objawami negatywnymi leczonych dawkami od 50 do 300 mg/dobę.

Często: Ostra dystonia (kurczowy kręcz szyi, napady wejrzeniowe, szczękocisk), ustępująca bez przerywania leczenia amisulprydem po zastosowaniu przeciwocholinergicznego leku przeciw parkinsonizmowi. Senność.

Niezbyt często: Późne dyskinezy (zazwyczaj po długotrwałym leczeniu), charakteryzujące się rytmicznymi ruchami bezwolnymi, przede wszystkim języka i (lub) mięśni twarzy. Leki przeciw parkinsonizmowi są nieskuteczne i mogą powodować nasilenie objawów. Napady padaczkowe.

Rzadko: Złośliwy zespół neuroleptyczny, mogący zagrażać życiu (patrz punkt 4.4).

Nieznana: Zespół niespokojnych nóg.

Zaburzenia oka

Często: Niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.7).

Zaburzenia serca

Niezbyt często: Bradykardia.

Rzadko: Wydłużenie odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu, takie jak *torsade de pointes*, częstoskurcz komorowy, migotanie komór, zatrzymanie krążenia, nagły zgon (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia naczyniowe

Często: Niedociśnienie tętnicze krwi.

Niezbyt często: Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi.

Rzadko: Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE), w tym zatorowość płucna, niekiedy zakończona zgonem, oraz zakrzepica żył głębokich.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Przekrwienie błony śluzowej nosa, zachłystowe zapalenie płuc (głównie w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi lekami przeciwpsychotycznymi i lekami o hamującym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy).

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Zaparcie, nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: Uszkodzenie komórek wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka.

Nieznana: Reakcja nadwrażliwości na światło.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: Osteopenia, osteoporoza.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: Zatrzymanie moczu.

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy

Częstość nieznana: Zespół odstawienia u noworodka (patrz punkt 4.6).

Badania diagnostyczne

Często: Zwiększenie masy ciała.

Niezbyt często: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwłaszcza aminotransferaz.

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 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Dane dotyczące przedawkowania amisulprydu są ograniczone. Zgłaszano nasilenie znanych działań farmakologicznych amisulprydu. Były to: senność, nadmierne uspokojenie, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, objawy pozapiramidowe oraz śpiączka. Donoszono o przypadkach zgonów, głównie po stosowaniu łącznie z innymi lekami psychotropowymi.

Leczenie przedawkowania

W przypadku ostrego przedawkowania należy rozważyć możliwość zażycia wielu leków.

Ponieważ amisulpryd jest bardzo słabo dializowany, hemodializa nie jest przydatna do usuwania produktu leczniczego z organizmu.

Nie ma swoistej odtrutki na amisulpryd. Należy zatem zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące: ściśle kontrolować czynności życiowe oraz monitorować czynność serca (ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QT) do czasu powrotu pacjenta do zdrowia.

Jeśli wystąpią ciężkie objawy pozapiramidowe, należy zastosować leki przeciwcholinergiczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki neuroleptyczne, benzamidy.
Kod ATC: N05AL05

Mechanizm działania

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

W przeciwieństwie do klasycznych oraz nietypowych neuroleptyków, amisulpryd nie wykazuje powinowactwa do receptorów serotoniny, α -adrenergicznych, histaminowych H₁ ani cholinergicznych. Ponadto amisulpryd nie wiąże się z receptorami sigma-1.

W badaniach u zwierząt, amisulpryd w dużych dawkach silniej blokuje receptory dopaminowe w strukturach układu limbicznego, niż w prążkowie.

W przeciwieństwie do klasycznych neuroleptyków, amisulpryd nie powoduje katalepsji. Po wielokrotnym podaniu amisulprydu nie występuje także nadwrażliwość receptorów dopaminergicznymi D₂.

Produkt 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 przeciwpyschotyczne działanie amisulprydu w większych dawkach poprzez blokowanie postsynaptycznych receptorów dopaminergicznymi i jego skuteczność w mniejszych dawkach, w przypadku negatywnych objawów, poprzez blokowanie presynaptycznych receptorów dopaminergicznymi.

Produkt leczniczy 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, produkt leczniczy, zawierający amisulpryd znacząco łagodził wtórne objawy negatywne, jak również objawy afektywne, takie jak obniżenie nastroju i spowolnienie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U ludzi, amisulpryd wykazuje dwa szczyty wchłaniania: jeden występuje szybko, w ciągu 1 godziny po podaniu dawki, drugi między trzecią a czwartą godziną po zastosowaniu. Po podaniu dawki 50 mg stężenia w osoczu wynoszą odpowiednio 39 ± 3 i 54 ± 4 ng/ml.

Dystrybucja

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

Całkowita dostępność biologiczna wynosi 48%.

Metabolizm

Amisulpryd jest słabo metabolizowany: zidentyfikowano dwa nieczynne metabolity, stanowiące w przybliżeniu 4% podanej dawki produktu. Amisulpryd nie kumuluje się w organizmie, a jego farmakokinetyka pozostaje niezmienną po powtarzającym dawkowaniu.

Eliminacja

Okres półtrwania amisulprydu w fazie eliminacji wynosi około 12 godzin po doustnym podaniu leku.

Amisulpryd jest wydalany przez nerki w postaci niezmienionej. Pięćdziesiąt procent dawki podanej dożylnie jest wydalane z moczem, z czego 90% wydalane jest w ciągu pierwszych 24 godzin. Klirens nerkowy wynosi 20 l/godz. lub 330 ml/min.

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

Zaburzenie czynności wątroby

Ponieważ amisulpryd jest słabo metabolizowany w wątrobie, nie ma konieczności zmniejszania dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek okres półtrwania w fazie eliminacji nie zmienia się, natomiast klirens nerkowy zmniejsza się 2,5 do 3-krotnie. Wartość AUC amisulprydu w lekkiej niewydolności nerek zwiększa się dwukrotnie i prawie dziesięciokrotnie w umiarkowanej niewydolności nerek. Doświadczenie w tym zakresie jest jednak ograniczone i brak danych dotyczących dawek większych od 50 mg.

Amisulpryd jest bardzo słabo dializowany.

Osoby w podeszłym wieku

Ograniczone dane farmakokinetyczne u osób w podeszłym wieku (>65 lat) wykazują, że po zażyciu pojedynczej dawki 50 mg występuje zwiększenie o 10-30% wartości C_{max} , $T_{1/2}$ i AUC. Brak danych dla dawek wielokrotnych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przegląd wyników zakończonych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania wskazuje na to, że stosowanie amisulprydu nie jest związane z ryzykiem ogólnego, swoistego narządowo działania teratogennego, mutagennego lub rakotwórczego. 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 karcinogennego u myszy (dawka do 120 mg/kg mc./dobę) i u szczurów (dawka do 240 mg/kg mc./dobę), gdy wartości AUC u szczurów były 1,5 do 4,5-krotnie większe od spodziewanej wartości AUC u ludzi.

Badania przeprowadzone na szczurach, królikach i myszach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję nie wykazały potencjalnego działania rakotwórczego

W badaniach na zwierzętach, amisulpryd wpływał na wzrost i rozwój płodu w dawkach odpowiadających dawce stosowanej u ludzi, równoważnej 2000 mg/dobę i większej dla pacjenta o masie ciała 50 kg. Nie udowodniono działania rakotwórczego amisulprydu. Nie przeprowadzono badań nad wpływem amisulprydu na zachowanie potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Amisan, 400 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Metyloceluloza 400 cP

Karboksymetyloskrobia sodowa typ A

Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Otoczka tabletki:
Kwasu metakrylowego kopolimer typ E
Tytanu dwutlenek (E 171)
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 szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

20, 30, 50, 60, 100, 150 tabletek powlekanych oraz opakowanie do użycia szpitalnego 600 (10 × 60) tabletek (10 tabletek powlekanych w blisterze).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praga 4, Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amisan 400 mg, tabletki powlekane: 16391

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.01.2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.01.2015

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

11.02.2022