

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ApoSuprid, 200 mg, tabletki
ApoSuprid, 400 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 200 mg amisulprydu.
Każda tabletką powlekana zawiera 400 mg amisulprydu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda 200 mg tabletką zawiera 200 mg laktozy jednowodnej.
Każda 400 mg tabletką powlekana zawiera 200 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

ApoSuprid, 200 mg, tabletki

Białe lub prawie białe, okrągłe (średnica 12,0 mm) niepowlekane tabletki z linią podziału po jednej stronie i oznaczeniem „L 75” po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Tabletką powlekana

ApoSuprid, 400 mg, tabletki powlekane

Białe lub prawie białe, o kształcie kapsułki, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z linią podziału po jednej stronie i oznaczeniem „L 76” po drugiej stronie. Wielkość tabletek wynosi 18,1 mm x 7,9 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy ApoSuprid stosowany jest w leczeniu ostrej i przewlekłej schizofrenii z objawami pozytywnymi (takimi jak: urojenia, omamy, zaburzenia myślenia) 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

Objawy pozytywne:

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 produktem leczniczym ApoSuprid 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 ApoSuprid może być podawany raz na dobę w dawkach do 300 mg, większe dawki należy stosować dwa razy na dobę.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku powyżej 65 lat: 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 4.4).

Zaburzenie czynności nerek

Produkt leczniczy ApoSuprid 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 ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 10 mL/min), stosowanie amisulprydu w tej grupie pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności wątroby

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

Czas trwania leczenia

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

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

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

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

Produkt leczniczy ApoSuprid można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Występowanie nowotworu, którego wzrost jest zależny od stężenia prolaktyny (np. gruczolak przysadki typu prolaktynoma i rak piersi) (patrz punkt 4.4 i 4.8);
- Guz chromochłonny nadnerczy.
- Dzieci i młodzież poniżej 15 roku życia.
- 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*, (patrz punkt 4.5):
 - lekami przeciwartmicznymi klasy Ia (chinidyną i dyzopiramidem);
 - lekami przeciwartmicznymi klasy III (amiodaronem i sotalolem);
- 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, rabdomioliza 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 produktu leczniczego ApoSuprid.

Rabdomiolizę obserwowano również u pacjentów bez złośliwego zespołu neuroleptycznego.

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

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

Podczas stosowania amisulprzydu zgłaszano ciężkie uszkodzenie wątroby. Pacjentów należy poinstruować, aby natychmiast zgłaszali lekarzowi objawy, takie jak astenia, jadłowstręt, nudności, wymioty, ból brzucha lub żółtaczkę. Należy natychmiast przeprowadzić badania, w tym badanie kliniczne i biologiczną ocenę czynności wątroby (patrz punkt 4.8).

Produkt leczniczy ApoSuprid może obniżać próg drgawkowy, w związku z czym pacjenci z padaczką w wywiadzie powinni być uważnie obserwowani podczas stosowania produktu leczniczego ApoSuprid.

U pacjentów w podeszłym wieku, produkt leczniczy ApoSuprid, 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.

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

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) (patrz punkt 4.8). Z tego względu zaleca się stopniowe odstawianie amisulprydu.

Wydłużenie odstępu QT

Należy zachować ostrożność w czasie stosowania amisulprydu u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu krążenia lub rodzinnie występującym wydłużeniem 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 > 500 ms.

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 produktami 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 produkt leczniczy ApoSuprid 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 zgonów 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.

Produkt leczniczy ApoSuprid nie jest przeznaczony do leczenia otępienia związanego z zaburzeniami zachowania.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa:

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (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 ApoSuprid należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE oraz podjąć odpowiednie działania zapobiegawcze.

Nowotwór piersi:

Produkt leczniczy ApoSuprid może zwiększać stężenie prolaktyny. W związku z tym należy zachować ostrożność, a pacjenci z rakiem piersi w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym podczas terapii produktem leczniczym ApoSuprid powinni być ściśle monitorowani. Amisulpryd jest przeciwwskazany u pacjentek z nowotworem piersi (patrz punkt 4.3 i 4.8).

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu leczniczego ApoSuprid, 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 guz przysadki:

Amisulpryd może zwiększać stężenie prolaktyny. Podczas leczenia amisulprydem obserwowano przypadki łagodnych guzów przysadki, takich jak prolactinoma (patrz punkt 4.8). W przypadku bardzo wysokiego stężenia prolaktyny lub klinicznych objawów guza przysadki (takich jak ubytek pola widzenia i ból głowy) należy wykonać badanie obrazowe przysadki. W przypadku potwierdzenia rozpoznania guza przysadki należy przerwać leczenie amisulprydem (patrz punkt 4.3).

Substancje pomocnicze:

Produkt leczniczy ApoSuprid zawiera laktozę:

Tego produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami, nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy oraz zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy ApoSuprid zawiera sól:

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skojarzenia leków przeciwwskazane

- Leki, które mogą powodować wystąpienie *torsade de pointes*:
 - leki przeciwarytmiczne klasy Ia, takie jak chinidyna, dyzopiramid;
 - leki przeciwarytmiczne 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. Amisulpryd może działać przeciwnie do agonistów dopaminy takich jak bromokryptyna, ropinirol.

Skojarzenia leków niewskazane

- 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 (dożylnie), glikokortykosteroidy i tetrakozaktyd. Hipokaliemię należy odpowiednio leczyć.
 - neuroleptykami, takimi jak pimozyd i haloperydol
 - imipraminą, lekiem przeciwdepresyjnym
 - litem
 - niektórymi lekami przeciwhistaminowymi (np. astemizolem, terfenadyną)
 - meflochiną
- Produkt leczniczy ApoSuprid 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, środki znieczulające, leki przeciwhistaminowe (antagoniści receptorów H1) 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 podawanie amisulprydu i klozapiny może prowadzić do zwiększenia stężenia amisulprydu w osoczu.
- Sole litu: Jednoczesne podawanie amisulprydu z solami litu może prowadzić do wystąpienia objawów pozapiramidowych.
- Sukralfat: Jednoczesne podawanie amisulprydu z sukralfatem może zmniejszać stężenie amisulprydu w osoczu, co może powodować zmniejszenie lub utratę działania terapeutycznego.
- Leki zobojętniające sok żołądkowy: Jednoczesne podawanie amisulprydu z lekami zobojętniającymi sok żołądkowy zawierającymi sole magnezu lub glinu może powodować zmniejszenie stężenia amisulprydu w osoczu, co może prowadzić do zmniejszenia lub utraty działania terapeutycznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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.

Amisulpryd przenika przez łożysko.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania tego produktu w czasie ciąży, chyba że korzyści uzasadniają ryzyko. 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 produkt leczniczy ApoSuprid) 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

W niektórych przypadkach amisulpryd przenika do mleka matki w dość dużych ilościach, przekraczając dopuszczalną wartość 10% dawki dostosowanej do masy ciała matki, ale nie oceniano stężenia we krwi niemowląt karmionych piersią. Brak wystarczających danych na temat działania amisulprydu u noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy zrezygnować z leczenia amisulprydem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Wpływ na płodność

W badaniach na zwierzętach zaobserwowano spadek płodności związany z farmakologicznym działaniem leku (efekt za pośrednictwem prolaktyny).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nawet jeżeli produkt leczniczy ApoSuprid jest stosowany zgodnie z zaleceniami, może wywoływać senność i niewyraźne widzenie, co może osłabiać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane).

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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); Częstość nieznana (częstość 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: reakcja alergiczna

Zaburzenia endokrynologiczne:

Często: Amisulpryd powoduje wzrost stężenia prolaktyny w osoczu, który jest odwracalny po odstawieniu leku. Może to spowodować mlekotok, brak miesiączki lub zaburzenia miesiączkowania, ginekomastię, ból lub powiększenie piersi (patrz punkt 4.3) oraz zaburzenia erekcji.

Rzadko: łagodny guz przysadki, taki jak prolaktynoma (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

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

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

Zaburzenia psychiczne:

Często: bezsenność, lęk, pobudzenie, zaburzenia orgazmu.

Niezbyt często: splątanie.

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: Mogą wystąpić objawy pozapiramidowe: drżenie, sztywność, hipokineza, nadmierne ślinienie się, akatyzja, dyskineza. Objawy te są na ogół łagodne przy optymalnych dawkach i częściowo przemijające bez odstawienia amisulprydu po podaniu leków przeciwparkinsonowskich. Częstość występowania objawów pozapiramidowych, która jest zależna od dawki, pozostaje bardzo

niska w leczeniu pacjentów z przewagą objawów negatywnych dawkami 50-300 mg/dobę.

Często: może wystąpić ostra dystonia (kurczowy kręcz szyi, napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, szczękocisk). Objawy te są odwracalne bez odstawienia amisulprydu po leczeniu lekiem przeciwparkinsonowskim. Senność.

Niezbyt często: Zgłaszano późne dyskinezy charakteryzujące się rytmicznymi, mimowolnymi ruchami głównie języka i (lub) twarzy, zwykle po długotrwałym podawaniu.

Nie należy stosować leków przeciwparkinsonowskich, ponieważ są nieskuteczne lub mogą powodować nasilenie objawów. Napady padaczkowe.

Rzadko: Złośliwy zespół neuroleptyczny (patrz punkt 4.4), który jest potencjalnie śmiertelnym powikłaniem.

Częstość nieznana: zespół niespokojnych nóg.

Zaburzenia oka:

Często: niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.7).

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: bradykardia

Rzadko: wydłużenie odstępu QT i komorowe zaburzenia rytmu serca, takie jak *torsade de pointes*, częstoskurcz komorowy, które mogą powodować migotanie komór lub zatrzymanie akcji serca, nagły zgon (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia naczyń:

Często: niedociśnienie tętnicze

Niezbyt często: wzrost ciśnienia krwi

Rzadko: Po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym przypadki zatorowości płucnej, czasami zakończone zgonem, oraz przypadki zakrzepicy żył głębokich (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: przekrwienie błony śluzowej nosa, zachłystowe zapalenie płuc (głównie w połączeniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi i lekami hamującymi ośrodkowy układ nerwowy).

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: zaparcia, nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, niestrawność

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Niezbyt często: uszkodzenie komórek wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka

Częstość nieznana: reakcja nadwrażliwości na światło

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Niezbyt często: osteopenia, osteoporoza

Częstość nieznana: rabdomioliza

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zatrzymanie moczu

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy:

Częstość nieznana: noworodkowy zespół odstawienia leku (patrz punkt 4.6)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Rzadko: Ostre objawy odstawienia, w tym nudności, wymioty i bezsenność po nagłym odstawieniu dużych dawek, a także nawrót objawów psychotycznych, pojawienie się mimowolnych zaburzeń

ruchowych (takich jak akatyzja, dystonia i dyskineza) (patrz punkt 4.4).

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach:

Częstość nieznana: upadki w wyniku działań niepożądanych naruszających równowagę ciała.

Badania diagnostyczne:

Często: przyrost masy ciała

Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, głównie aminotransferaz

Częstość nieznana: zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi.

Obserwowano również: skłonność do dreszczy o małym nasileniu, duszności o małym nasileniu, bóle mięśniowe.

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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania produktu leczniczego ApoSuprid 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.

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

Nie istnieje swoista odtrutka na produkt leczniczy ApoSuprid.

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, 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 prążkowiu.

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.

Długoterminowa skuteczność amisulprydu w zapobieganiu nawrotom nie została wykazana w zaślepionych badaniach. Istnieją dane z otwartych badań, w których amisulpryd był skuteczny w utrzymaniu poprawy klinicznej u pacjentów, którzy wykazali początkową odpowiedź na leczenie.

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%.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi 5,8 L/kg mc., 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 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.

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.

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 podaniu.

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 teratogenne, mutagenne 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 mc./dobę) i psów (120 mg/kg mc./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 mc./dobę) i badania reprodukcyjne (dla dawek 160, 300 i 500 mg/kg mc./dobę, odpowiednio u szczurów, królików i myszy). Nie oceniano ekspozycji zwierząt na amisulpryd podczas tych ostatnich badań.

W badaniach na zwierzętach amisulpryd wywoływał wpływ na wzrost i rozwój płodu w dawkach odpowiadających ludzkiej dawce równoważnej 2000 mg/dobę i większej dla pacjenta o wadze 50 kg. Nie było dowodów na teratogenne potencjał amisulprydu. Nie przeprowadzono badań nad wpływem amisulprydu na zachowanie potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki 200 mg:

Laktoza jednowodna
Metyloceluloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Tabletki powlekane 400 mg:

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Metyloceluloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka:

Zasadowy kopolimer metakrylanu butylu
Dwutlenek tytanu (E 171)
Talk
Makrogol 6000
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy ApoSuprid jest dostępny w przezroczystych blistrach PVC/Aluminium i przezroczystych blistrach PVC/PVdC/Aluminium.

Wielkość opakowań:

15, 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 lub 150 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

200 mg: 24296

400 mg: 24297

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2017-09-27

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2023-03-09