

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Masultab, 50 mg, tabletki  
Masultab, 100 mg, tabletki  
Masultab, 200 mg, tabletki  
Masultab, 400 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Masultab, 50 mg: każda tabletka zawiera 50 mg amisulprydu.  
Masultab, 100 mg: każda tabletka zawiera 100 mg amisulprydu.  
Masultab, 200 mg: każda tabletka zawiera 200 mg amisulprydu.  
Masultab, 400 mg: każda tabletka zawiera 400 mg amisulprydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.  
Każda tabletka 50 mg zawiera 25,00 mg laktozy jednowodnej.  
Każda tabletka 100 mg zawiera 50,00 mg laktozy jednowodnej.  
Każda tabletka 200 mg zawiera 100,00 mg laktozy jednowodnej.  
Każda tabletka 400 mg zawiera 200,00 mg laktozy jednowodnej.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Masultab, 50 mg: białe, okrągłe, płaskie tabletki o średnicy 7 mm.  
Masultab, 100 mg: białe, okrągłe, płaskie tabletki o średnicy 9,5 mm z wytłoczonym oznakowaniem MC po jednej stronie.  
Masultab, 200 mg: białe, okrągłe, płaskie tabletki o średnicy 11,5 mm z linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.  
Masultab, 400 mg: białe, obustronnie wypukłe tabletki w kształcie kapsułki, z linią podziału po obu stronach, o wymiarach 19 mm x 10 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Masultab wskazany jest do stosowania w leczeniu ostrej i przewlekłej schizofrenii:

- z pozytywnymi objawami psychozy typu schizofrenicznego, zwłaszcza z zespołem paranoidalno-halucynacyjnym (takimi jak: urojenia, omamy, zaburzenia myślenia),
- z negatywnymi objawami psychozy typu schizofrenicznego (takimi jak: obniżenie napędu, stopień afektywne, wycofanie emocjonalne).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do ustalenia indywidualnej dawki dostępne są następujące moce produktu Masultab: 50 mg, 100 mg, 200 mg i 400 mg

#### Dawkowanie

*Negatywne objawy psychozy lub objawy zahamowania*

Dorośli:

50 – 300 mg amisulprydu na dobę. Dawkę należy ustalić indywidualnie.

#### *Pozytywne objawy psychozy*

Dorośli:

400 – 800 mg amisulprydu 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, i dlatego nie powinny być stosowane.

#### *Oba wskazania*

Nie jest wymagane specjalne dostosowywanie dawki podczas rozpoczynania leczenia amisulprydem. Dawkę należy dostosować w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta.

U pacjentów, u których występują jednocześnie objawy pozytywne i negatywne, dawki produktu leczniczego należy ustalić tak, żeby uzyskać optymalną kontrolę objawów pozytywnych.

Leczenie podtrzymujące należy ustalić indywidualnie z zastosowaniem najmniejszej skutecznej dawki.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)*

Bezpieczeństwo stosowania amisulprydu było badane u niewielkiej liczby pacjentów w podeszłym wieku.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia niskiego ciśnienia tętniczego krwi i sedacji amisulpryd należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności. Wymagane może być również zmniejszenie dawki ze względu na niewydolność nerek.

#### *Niewydolność nerek*

Amisulpryd jest eliminowany drogą nerkową. W przypadku niewydolności nerek dawkę należy zmniejszyć o połowę u pacjentów z klirensiem kreatyniny (CRCL) między 0,5 a 1,0 mL/s (30 a 60 mL/min) i o jedną trzecią u pacjentów z CRCL między 0,2 a 0,6 mL/s (10-30 mL/min).

Ze względu na brak doświadczenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CRCL <0,2 mL/s, 10 mL/min) zaleca się szczególną ostrożność w tych grupach pacjentów (patrz punkt 4.4).

#### *Niewydolność wątroby*

Ponieważ amisulpryd jest słabo metabolizowany, zmniejszenie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.1).

#### *Dzieci i młodzież w wieku od 14 do 18 lat*

Dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania amisulprydu u osób w wieku od 14 do 18 lat są ograniczone, dlatego nie można zalecić jego stosowania. Jeśli istnieje bezwzględne wskazanie, należy stosować dawkowanie dla dorosłych

#### *Dzieci w wieku do 14 lat*

Amisulpryd jest przeciwwskazany u dzieci w wieku do 14 lat, ponieważ nie ustalono jeszcze bezpieczeństwa jego stosowania (patrz punkt 4.3).

#### Sposób podania

Podanie doustne.

Amisulpryd można podawać do 400 mg na dobę w pojedynczej dawce. W przypadku dawek dobowych powyżej 400 mg amisulprydu, odpowiednią dawkę dobową należy podzielić na dwie dawki pojedyncze.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody), niezależnie od posiłku.

Czas trwania leczenia

Dostępne jest wystarczające doświadczenie z kontrolowanych badań przez okres jednego roku. Czas stosowania jest określany przez lekarza prowadzącego.

#### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Nowotwory, których 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 do wieku 14 lat z uwagi na brak danych (patrz punkt 4.2)
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6)
- Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu choroby Parkinsona takimi jak lewodopa lub agoniści dopaminy (np. bromokryptyna i ropinirol) (patrz punkt 4.5)
- Jednoczesne stosowanie z następującymi lekami, które mogą wywołać znaczne zaburzenia rytmu serca (*Torsade de pointes*):
  - leki przeciwaritmiczne klasy IA, takie jak chinidyna i dyzopiramid;
  - leki przeciwaritmiczne klasy III, takie jak amiodaron, sotalol;
  - inne leki, takie jak beprydyl, cyzapryd, sultopryd, tiorydazyna, metadon, erytromycyna podawana doustnie, winkamina podawana doustnie, halofantryna, pentamidyna, sparfloksacyna, imidazolowe leki przeciwwgrzybicze (patrz punkt 4.5).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, uszkodzeniem szpiku kostnego, ciężkim uszkodzeniem wątroby i nerek oraz u pacjentów z chorobą Parkinsona leczenie należy prowadzić wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza i przy zachowaniu ostrożności w dawkowaniu (podobnie jak inne substancje przeciwdopaminergiczne, produkt Masultab należy stosować ostrożnie w przypadku istniejącej choroby Parkinsona, ponieważ nie można wykluczyć pogorszenia tej choroby; dlatego produkt Masultab należy stosować wyłącznie wtedy, gdy leczenie neuroleptyczne jest niezbędne). U pacjentów z istniejącym zatruciem alkoholem, lekami nasennymi, przeciwbólowymi i psychotropowymi przed rozpoczęciem leczenia produktem Masultab należy najpierw przeprowadzić skuteczne leczenie zatrucia, ponieważ mogą wystąpić interakcje ze względu na depresyjny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy nawet podczas leczenia w zakresie terapeutycznym wyżej wymienionymi środkami (patrz punkt 4.5).

##### *Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa*

Zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów leczonych lekami przeciwpowietrzelnymi. W związku z częstym występowaniem u pacjentów przyjmujących leki przeciwpowietrzelne 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 należne środki bezpieczeństwa (patrz punkt 4.8).

##### *Zwiększona śmiertelność u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem*

Osoby w podeszłym wieku z otępieniem, leczone lekami przeciwpowietrzelnymi są w grupie nieznacznie zwiększonego ryzyka zgonu w porównaniu z osobami nieleczonymi. Chociaż przyczyny zgonów w badaniach klinicznych dotyczących atypowych leków przeciwpowietrzelnych były różne, wydaje się, że powodem większości zgonów były zaburzenia krążenia (np. niewydolność serca, nagły zgon) lub choroby zakaźne (np. zapalenie płuc). Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że podobnie jak stosowanie atypowych leków przeciwpowietrzelnych, leczenie konwencjonalnymi lekami przeciwpowietrzelnymi może wiązać się ze zwiększoną śmiertelnością. Nie wiadomo, w jakim stopniu zwiększoną śmiertelność stwierdzoną w badaniach obserwacyjnych można przypisać atypowym lekom przeciwpowietrzelnym, a w jakim pewnym cechom pacjentów (patrz punkt 5.1).

Amisulpryd nie jest zarejestrowany do leczenia zaburzeń zachowania związanych z otępieniem.

### *Złośliwy zespół neuroleptyczny*

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków przeciwpsychotycznych, w bardzo rzadkich przypadkach możliwe jest wystąpienie złośliwego zespołu neuroleptycznego, potencjalnie śmiertelnego powikłania. Charakteryzuje się on sztywnością mięśni, zaburzeniami czynności autonomicznego układu nerwowego, zaburzeniami świadomości, rabdomiolizą oraz zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej w surowicy. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na złośliwy zespół neuroleptyczny lub wystąpi niewyjaśniona hipertermia, należy natychmiast odstawić wszystkie leki przeciwpsychotyczne, w tym amisulprzyd, zwłaszcza w dużych dawkach dobowych. Rabdomiolizę obserwowano również u pacjentów bez złośliwego zespołu neuroleptycznego.

### *Wydłużenie odstępu QT*

Amisulprzyd wywołuje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.8). Zwiększa to ryzyko wystąpienia ciężkich komorowych zaburzeń rytmu serca, takich jak *Torsade de pointes*. Przed zastosowaniem amisulprzydu, jeśli stan kliniczny pacjenta na to pozwala, zaleca się wykluczenie czynników, które mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia tego typu zaburzeń rytmu serca, jak np: bradykardia (poniżej 55 uderzeń serca na minutę), zaburzenia elektrolitowe, w szczególności hipokaliemia, hipomagnezemia, wrodzone wydłużenie odstępu QT, stosowanie leków, które mogą powodować ciężką bradykardię (poniżej 55 uderzeń serca na minutę), hipokaliemię, zmniejszone przewodzenie w mięśniu sercowym lub wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5). Amisulprzyd należy stosować ostrożnie u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy unikać jednoczesnego stosowania z neuroleptykami.

### *Udar mózgu*

W badaniach klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo, przeprowadzonych w populacji pacjentów w podeszłym wieku z ośpieniem, leczonych wybranymi, atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi stwierdzono 3-krotny wzrost ryzyka wystąpienia epizodów naczyniowo-mózgowych. Mechanizm, w którym dochodzi do wzrostu tego ryzyka, jest nieznany. Nie można wykluczyć podobnego ryzyka w przypadku stosowania innych leków przeciwpsychotycznych lub w innych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność, stosując amisulprzyd u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu.

### *Rak piersi*

Amisulprzyd może zwiększać stężenie prolaktyny. Należy zatem zachować ostrożność, a pacjentki z rakiem piersi w wywiadzie lub przypadkami raka piersi w rodzinie powinny być uważnie monitorowane podczas leczenia amisulprzydem.

### *Hiperglikemia*

Obserwowano występowanie hiperglikemii u pacjentów leczonych niektórymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym amisulprzydem. Z tego względu u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą lub z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy należy zapewnić właściwe monitorowanie glikemii w trakcie leczenia amisulprzydem.

### *Padaczka*

Amisulprzyd może obniżać próg drgawkowy, zatem pacjenci z padaczką w wywiadzie powinni być uważnie obserwowani w czasie leczenia tym produktem.

### *Niewydolność nerek*

Amisulprzyd jest wydalany z organizmu przez nerki. W razie niewydolności nerek należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stosowanie leczenia przerywanego (patrz punkt 4.2).

### *Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)*

U pacjentów w podeszłym wieku amisulprzyd, podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, należy stosować ze szczególną ostrożnością z uwagi na możliwość wystąpienia niskiego ciśnienia tętniczego oraz sedacji. Może być wymagane zmniejszenie dawki ze względu na niewydolność nerek.

### *Objawy odstawienia*

Opisywano ostre objawy odstawienia, takie jak nudności, wymioty i bezsenność po nagłym przerwaniu stosowania dużych dawek leków przeciwpsychotycznych. Odnotowano również nawrót objawów psychotycznych oraz pojawienie się ruchów mimowolnych (takich jak akatyza, dystonia, dyskineza). W związku z tym, zalecane jest stopniowe odstawianie amisulprydu.

### *Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza*

Odnotowano przypadki leukopenii, neutropenii i agranulocytozy u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, w tym amisulprydem. Niewyjaśnione infekcje lub gorączka mogą być objawem zaburzenia składu krwi (patrz punkt 4.8) i wymagać natychmiastowego zbadania wskaźników hematologicznych.

### *Łagodne guzy przysadki mózgowej*

Amisulpryd może podwyższać aktywność prolaktyny. Podczas leczenia amisulprydem zaobserwowano przypadki łagodnych guzów przysadki typu prolaktynoma (patrz punkt 4.8.). W przypadku bardzo wysokiej aktywności prolaktyny lub klinicznych objawów guza przysadki (takich jak ubytki pola widzenia i bóle głowy), należy wykonać badania obrazowe przysadki. Jeśli diagnoza guza przysadki zostanie potwierdzona, należy przerwać leczenie amisulprydem (patrz punkt 4.3).

### *Toksyczny wpływ na wątrobę*

Podczas stosowania amisulprydu zgłaszano przypadki ciężkiego działania toksycznego na wątrobę. Pacjentów należy poinstruować, aby natychmiast zgłaszali lekarzowi objawy, takie jak osłabienie, brak łaknienia, nudności, wymioty, ból brzucha lub żółtaczka. Należy niezwłocznie przeprowadzić badania, w tym badania kliniczne i biologiczną ocenę czynności wątroby (patrz punkt 4.8).

### *Laktoza*

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

### *Inne informacje*

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*

Leki, które mogą wywołać znaczne zaburzenia rytmu serca (*torsade de pointes* (patrz punkty 4.3 i 4.4):

- leki przeciwaritmiczne klasy Ia, takie jak chinidyna i dyzopiramid;
- leki przeciwaritmiczne klasy III, takie jak amiodaron i sotalol;
- inne leki, takie jak beprydyl, cyzapryd (stosowane w zaburzeniach żołądkowo-jelitowych), sultopryd, tiorydazyna (neuroleptyki), makrolidy (erytromycyna podawana dożylnie), metadon, winkamina podawana dożylnie (środek pobudzający krążenie), halofantryna (lek przeciwmalaryczny), pentamidyna (lek przeciw pasożytniczy), sparfloksacyna (inhibitor gyrazy), imidazol (lek przeciwgrzybiczy).

Lewodopa, ze względu na wzajemny antagonizm lewodopy i neuroleptyków.

Amisulpryd może blokować działanie agonistów dopaminy, takich jak bromokryptyna, ropinirol.

### *Skojarzenia niewskazane*

Amisulpryd może nasilać działanie alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy. Z tego powodu, podczas stosowania amisulprydu należy unikać spożywania alkoholu.

### *Skojarzenia, które należy rozważyć*

- Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), w tym leki znieczulające, leki przeciwbólowe, leki przeciwhistaminowe H1 o działaniu uspokajającym, barbiturany, benzodiazepiny i inne leki przeciwlękowe, klonidyna i jej pochodne oraz środki odurzające.
- W połączeniu z innymi lekami psychotropowymi nie można wykluczyć nasilenia ośrodkowego działania depresyjnego (uspokojenie, senność, zaburzenia reagowania).
- Leki przeciwnadciśnieniowe i inne leki obniżające ciśnienie krwi.
- Zaleca się ostrożność podczas przepisywania amisulprydu w połączeniu z lekami, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT (np. leki przeciwaritmiczne klasy Ia (np. chinidyna, dizopiramid) i leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol):
  - Leki, które mogą powodować bradykardię, takie jak beta-adrenolityki, niektóre blokery kanału wapniowego, takie jak diltiazem, werapamil, klonidyna, guanfacyna i glikozydy naparstnicy.
  - Leki powodujące zaburzenia równowagi elektrolitowej: diuretyki hipokaliemiczne, stymulujące środki przeczyszczające, amfoterycyna B podawana dożylnie, glikokortykoidy i tetrakozaktydy; należy skorygować hipokaliemię.
  - Neuroleptyki, takie jak pimozyd, haloperidol
  - Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (imipramina)
  - Lit
- Niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, terfenadyna)
- Niektóre leki przeciwmalaryczne (np. meflochina), patrz punkt 4.4.
- Jednoczesne stosowanie kłozapiny z amisulprydem może prowadzić do zwiększenia stężenia amisulprydu w osoczu.

Nadal nie ma doświadczeń dotyczących możliwych interakcji z antybiotykami. Dlatego pacjenci otrzymujący taką terapię powinni być uważnie obserwowani przez pierwsze kilka tygodni.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Dostępne są bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amisulprydu u kobiet w ciąży. Dlatego bezpieczeństwo stosowania amisulprydu u kobiet w ciąży nie zostało ustalone.

Amisulpryd przenika przez łożysko.

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

Nie zaleca się przyjmowania amisulprydu podczas ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko.

U noworodków, których matki stosowały leki przeciwpsychotyczne (w tym amisulpryd) w trzecim trymestrze ciąży, po urodzeniu mogą wystąpić działania niepożądane, w tym objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienia o różnym nasileniu i czasie trwania (patrz punkt 4.8). 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

Amisulpryd przenika do mleka ludzkiego w dość dużych ilościach, w niektórych przypadkach przekraczających akceptowany poziom 10% dawki dostosowanej do masy ciała matki, ale stężenia we krwi 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 przerwać leczenie amisulprydem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla niemowlęcia i korzyści z leczenia dla kobiety.

##### Płodność

U leczonych zwierząt zaobserwowano zmniejszenie płodności związane z farmakologicznym działaniem substancji (działanie za pośrednictwem prolaktyny).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nawet stosowany zgodnie z zaleceniami, amisulpryd może powodować senność, niewyraźne widzenie i zmieniać czas reakcji w takim stopniu, że zdolność do aktywnego uczestniczenia w ruchu drogowym lub obsługiwanie maszyn może być zaburzona (patrz punkt 4.8). Dotyczy to w większym stopniu skojarzenia z alkoholem i lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Następujące działania niepożądane obserwowano w kontrolowanych badaniach klinicznych i w zgłoszeniach spontanicznych. Należy wziąć pod uwagę, że odróżnienie działań niepożądanych od objawów choroby podstawowej może być trudne.

W zalecanym zakresie dawek działania niepożądane są w większości łagodne i mają charakter przejściowy.

Działania niepożądane przedstawiono w kolejności zgodnej z malejącą częstością 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 ( $< 1/10\ 000$ );
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie z ich ciężkością. Najcięższe działania niepożądane zostały wymienione na początku.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Niezbyt często	Leukopenia, neutropenia (patrz punkt 4.4)
	Rzadko	Agranulocytoza (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Niezbyt często	Reakcje alergiczne
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	Często	Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu, mlekotok, zatrzymanie miesiączki, ginekomastia, ból piersi i zaburzenia erekcji
	Rzadko	Łagodny guz przysadki typu prolaktynoma
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Niezbyt często	Hiperglikemia (patrz punkt 4.4), hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia
	Rzadko	Hiponatremia, zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH)
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Często	Bezsenna, lęk, pobudzenie, zaburzenia seksualne
	Niezbyt często	Stan splątania
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Bardzo często	Objawy pozapiramidowe (drżenia, wzmożone napięcie mięśniowe, hipokineza, nadmierne wydzielanie śliny, akatyzja, dyskineza)
	Często	Ostra dystonia, senność, zawroty głowy pochodzenia przedsionkowego
	Niezbyt często	Późna dyskineza drgawki
	Rzadko	Złośliwy zespół neuroleptyczny (patrz punkt 4.4)
	Częstość nieznana	Zespół niespokojnych nóg
<b>Zaburzenia oka</b>	Często	Niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.7)

<b>Zaburzenia serca</b>	Niezbyt często	Bradykardia
	Rzadko	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)
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Często	Niedociśnienie tętnicze
	Niezbyt często	Nadciśnienie tętnicze
	Rzadko	Zakrzepica żylna w tym przypadki zatorowości płucnej, czasem kończące się zgonem, oraz zakrzepica żył głębokich (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Niezbyt często	Przekrwienie błony śluzowej nosa, zachłystowe zapalenie płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Często	Zaparcia, nudności, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Niezbyt często	Uszkodzenie komórek wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka
	Częstość nieznana	Reakcje nadwrażliwości na światło
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Niezbyt często	Osteopenia, osteoporoza
	Częstość nieznana	Rabdomioliza
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Niezbyt często	Zatrzymanie moczu
<b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b>	Częstość nieznana	Zespół odstawienia u noworodka (patrz punkt 4.6)
<b>Badania diagnostyczne</b>	Często	Zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	Wzrost aktywności enzymów wątrobowych
	Częstość nieznana	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi
<b>Urazy, zatrucia i powikłania związane z zabiegami chirurgicznymi</b>	Częstość nieznana	Upadki w wyniku działań niepożądanych, które wpływają na równowagę ciała

#### Opis wybranych działań niepożądanych:

##### Zaburzenia endokrynologiczne

Często: Amisulpryd powoduje zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu, które jest odwracalne po odstawieniu amisulprydu. Może to powodować mlekotok, brak miesiączki, ginekomastię, mastodynję lub zaburzenia erekcji.

##### Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: objawy pozapiramidowe: drżenie, sztywność, hipokinezja, nadmierne ślinienie się, akatyzja, dyskineza. Objawy te są na ogół łagodne przy prawidłowym dawkowaniu i są częściowo odwracalne bez odstawiania amisulprydu po podaniu leków przeciwparkinsonowskich. Częstość występowania objawów pozapiramidowych jest zależna od dawki i bardzo mała u pacjentów z przewagą objawów negatywnych leczonych dawkami 50-300 mg/dobę.

Często: ostra dystonia (spastyczny kręcz szyi, toniczne drgawki gałek ocznych i skurcze żuchwy).

Objawy te są odwracalne po podaniu leków przeciwparkinsonowskich przy jednoczesnym utrzymaniu leczenia amisulprydem.



Niezbyt często: przy długotrwałym stosowaniu mogą wystąpić późne dyskinezy, charakteryzujące się rytmicznymi ruchami mimowolnymi, najlepiej języka i (lub) twarzy. W takich przypadkach leczenie lekami przeciwparkinsonowskimi nie jest wskazane, ponieważ mogą one nie mieć wpływu lub nasilać objawy.

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

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Niezbyt często: niedrożność nosa, zachłystowe zapalenie płuc (związane głównie z innymi lekami przeciwpyschotycznymi i działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy).

#### Badania laboratoryjne

Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwłaszcza transaminaz.

#### 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 amisulprydu są ograniczone.

#### Objawy

Zgłaszano nasilenie znanych działań farmakologicznych produktu leczniczego. Objawy przedawkowania mogą obejmować senność, uspokojenie, śpiączkę, niedociśnienie tętnicze i objawy pozapiramidowe. Zgony odnotowano głównie po stosowaniu w skojarzeniu z innymi lekami psychotropowymi.

#### Postępowanie w przypadku przedawkowania

W razie ostrego przedawkowania należy zawsze brać pod uwagę możliwość zastosowania wielu produktów leczniczych. Amisulpryd jest słabo dializowany, w związku z czym nie należy stosować hemodializy do jego eliminacji z organizmu. Nie istnieje swoista odtrutka na amisulpryd. Należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące: ścisłą obserwację czynności życiowych i stałe monitorowanie czynności serca za pomocą EKG (ryzyko wydłużenia odstępu QT) do czasu aż pacjent wyzdrowieje.

Jeśli wystąpią ciężkie objawy pozapiramidowe, należy zastosować leki przeciwocholinergiczne.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne, benzamidy,  
kod ATC: N05AL05.

U ludzi amisulpryd wiąże się wybiórczo z receptorami dopaminergicznymi podtypu D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub>, do których wykazuje duże powinowactwo. Nie wykazuje natomiast powinowactwa do receptorów podtypów D<sub>1</sub>, D<sub>4</sub> i D<sub>5</sub>.

W przeciwieństwie do klasycznych, jak i atypowych neuroleptyków, amisulpryd nie wykazuje powinowactwa do receptorów serotoninowych,  $\alpha$ -adrenergicznych, histaminergicznych  $H_1$  ani cholinergicznych. Ponadto, amisulpryd nie wiąże się z receptorami sigma.

W badaniach na zwierzętach, amisulpryd podawany w dużych dawkach silniej blokuje postsynaptyczne receptory  $D_2$  w strukturach układu limbicznego niż w prążkowie. W przeciwieństwie do klasycznych neuroleptyków amisulpryd nie powoduje katalepsji i po podaniu wielokrotnym nie rozwija się nadwrażliwość receptorów dopaminergicznych  $D_2$ . Produkt leczniczy stosowany w małych dawkach preferencyjnie blokuje presynaptyczne receptory  $D_2$  i  $D_3$ , czego skutkiem jest uwalnianie dopaminy i zjawisko „odhamowania”.

Ten nietypowy profil farmakologiczny może tłumaczyć przeciwpsychotyczne działanie amisulprydu zarówno na pozytywne, jak i negatywne objawy schizofrenicznych zaburzeń psychotycznych przy jednoczesnej niskiej częstości występowania pozapiramidowych ruchowych działań niepożądanych. W badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze schizofrenią z ostrym zaostrzeniem Masultab łagodził dodatkowe objawy negatywne, a także objawy emocjonalne, takie jak zaburzenia nastroju. Istnieje zwiększone ryzyko śmiertelności u pacjentów w podeszłym wieku leczonych lekami przeciwpsychotycznymi z powodu psychozy związanej z demencją. Oceny badań kontrolowanych placebo (średni czas trwania 10 tygodni) przeprowadzonych głównie u pacjentów leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi wykazały ryzyko śmiertelności, które było 1,6 do 1,7 razy wyższe niż u pacjentów otrzymujących placebo. W trakcie typowego 10-tygodniowego kontrolowanego badania klinicznego wskaźnik zgonów wynosił 4,5% u pacjentów leczonych lekami w porównaniu z 2,6% w grupie placebo. Chociaż przyczyny zgonów w badaniach klinicznych z atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi były bardzo zróżnicowane, większość zgonów była związana ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (np. zawał mięśnia sercowego, nagła śmierć) lub zakaźnymi (np. zapalenie płuc). Badania obserwacyjne wskazują, że podobnie jak w przypadku leczenia atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, odsetek zgonów może wzrastać w przypadku leczenia konwencjonalnymi lekami przeciwpsychotycznymi. Nie jest jasne, w jakim stopniu zwiększenie śmiertelności w badaniach obserwacyjnych wynika z leczenia lekami przeciwpsychotycznymi lub z odpowiednich czynników dotyczących pacjentów (patrz punkt 4.4).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### *Wchłanianie*

U ludzi po podaniu doustnym, amisulpryd wykazuje dwa szczytowe poziomy wchłaniania: pierwszy następuje szybko (około 1 godzinę po podaniu leku), drugi 3-4 godziny po podaniu. Stężenia w osoczu wynoszą wtedy odpowiednio  $39 \pm 3$  i  $54 \pm 4$  ng/mL po podaniu 50 mg produktu leczniczego. Spożycie pokarmu nie ma wpływu na profil kinetyczny amisulprydu.

Amisulpryd nie kumuluje się w organizmie, a jego farmakokinetyka pozostaje niezmienną po podaniu wielokrotnym.

### *Dystrybucja*

Objętość dystrybucji wynosi 5,8 L/kg mc., stopień wiązania z białkami osocza jest niewielki (16%) i nie oczekuje się oddziaływania z innymi lekami. Amisulpryd nie kumuluje się w organizmie, a jego farmakokinetyka pozostaje niezmienną po podaniu wielokrotnym. Całkowita biodostępność amisulprydu wynosi 48%.

### *Metabolizm*

Amisulpryd jest słabo metabolizowany; zidentyfikowano dwa nieaktywne metabolity, stanowiące w przybliżeniu 4% podanej dawki. Okres półtrwania w fazie eliminacji amisulprydu wynosi około 12 godzin po podaniu doustnym.

### *Eliminacja*

Amisulpryd wydalany jest z moczem głównie w postaci niezmienionej. 50% dawki podanej dożylnie jest wydalane z moczem, z czego 90% wydalane jest w ciągu pierwszych 24 godzin. Klirens nerkowy wynosi 20 L/h lub 330 mL/min.

Przyjmowanie posiłków nie wpływa na profil kinetyczny amisulprydu.

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

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Niewydolność wątroby*

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

#### *Niewydolność nerek*

Okres półtrwania w fazie eliminacji wzrasta 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 dwukrotnie i prawie dziesięciokrotnie w umiarkowanej niewydolności nerek (patrz punkt 4.2). Jednakże doświadczenie w tym zakresie jest ograniczone i brak danych dla dawek większych od 50 mg.

Amisulpryd jest bardzo słabo dializowany.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) obserwowano niewielkie zmiany kinetyki (10-30% wzrost wartości  $C_{max}$ ,  $T_{1/2}$  i AUC po pojedynczej dawce doustnej 50 mg). Są one prawdopodobnie spowodowane zmienioną funkcją nerek w podeszłym wieku. Brak dostępnych danych dla dawek wielokrotnych.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach nad przewlekłą toksycznością amisulprydu u szczurów przy maksymalnej dawce 200 mg/kg mc./dobę i u psów przy maksymalnej dawce 120 mg/kg mc./dobę, nie wystąpiła toksyczność narządowa.

Obserwowano apatię, letarg i drżenie. Podwyższone stężenie cholesterolu i lipidów w osoczu oraz przejściowa tachykardia wystąpiły tylko u psów.

W badaniach na zwierzętach amisulpryd w dawkach równoważnych dawce stosowanej u ludzi wynoszącej 2000 mg/dobę i więcej u pacjenta o masie ciała 50 kg wpływał na wzrost i rozwój płodu. Nie wykazano teratogennego działania amisulprydu. Nie przeprowadzono badań nad wpływem amisulprydu na zachowanie potomstwa.

W badaniach nad potencjałem rakotwórczym u myszy i szczurów zaobserwowano zwiększoną częstość występowania nowotworów gruczołu sutkowego, przysadki mózgowej, nadnerczy i trzustki. Nie można było określić dawki wolnej od skutków. Już w grupie najniższej dawki (30 mg/kg mc.) zaobserwowano zwiększoną częstość występowania nowotworów u obu gatunków zwierząt. Indukcję nowotworów tłumaczy się przeciwdopaminergicznym i hiperprolaktynemicznym działaniem amisulprydu oraz wrażliwością gryzoni na te zmiany hormonalne. Mechanizm indukcji u gryzoni jest znany.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Hypromeloza 2910 E5  
Celuloza mikrokrystaliczna PH-101  
Magnezu stearynian

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Masultab, 50 mg, tabletki: blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium lub blistry PVC/PVDC/Aluminium, zawierające 12, 20, 30, 60, 90 lub 100 tabletek, w tekturowym pudełku.

Masultab, 100/200/400 mg, tabletki: blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium lub blistry PVC/PVDC/Aluminium, zawierające 20, 30, 60, 90 lub 100 tabletek, w tekturowym pudełku.

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**

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
8502 Lannach  
Austria

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Masultab, 50 mg, tabletki:	pozwolenie nr 27479
Masultab, 100 mg, tabletki:	pozwolenie nr 27480
Masultab, 200 mg, tabletki:	pozwolenie nr 27481
Masultab, 400 mg, tabletki:	pozwolenie nr 27482

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.11.2022

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

Masultab, 50 mg, tabletki: 08.01.2024  
Masultab, 100 mg, tabletki: 08.01.2024  
Masultab, 200 mg, tabletki: 09.01.2024  
Masultab, 400 mg, tabletki: 08.01.2024

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

06.06.2024