

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амисан 50 mg таблетки  
Амисан 100 mg таблетки  
Амисан 200 mg таблетки  
Амисан 400 mg филмирани таблетки

Amisan 50 mg tablets  
Amisan 100 mg tablets  
Amisan 200 mg tablets  
Amisan 400 mg film-coated tablets

ИЗПОЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20100368/71
Разрешение №	П 9916-9, 09.06.2010
Одобрение №	/

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Амисан 50 mg таблетки. Всяка таблетка съдържа 50 mg амисулприд (*amisulpride*).  
Помощни вещества: Всяка таблетка съдържа 49,37 mg лактоза монохидрат.

Амисан 100 mg таблетки. Всяка таблетка съдържа 100 mg амисулприд (*amisulpride*).  
Помощни вещества: Всяка таблетка съдържа 98,75 mg лактоза монохидрат.

Амисан 200 mg таблетки. Всяка таблетка съдържа 200 mg амисулприд (*amisulpride*).  
Помощни вещества: Всяка таблетка съдържа 197,50 mg лактоза монохидрат.

Амисан 400 mg филмирани таблетки. Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg амисулприд (*amisulpride*). Помощни вещества: Всяка таблетка съдържа 200 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

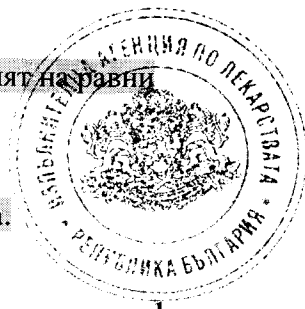
### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

50 mg: Таблетки  
Бели, кръгли таблетки с делителна черта. Таблетките могат да се разделят на равни половини.

100 mg: Таблетки  
Бели, кръгли таблетки с делителна черта. Таблетките могат да се разделят на равни половини.

200 mg: Таблетки  
Бели, кръгли таблетки с делителна черта. Таблетките могат да се разделят на равни половини.

400 mg: Филмирани таблетки  
Бели, овални, двойно изпъкнали филмирани таблетки с делителна черта.  
Филмираните таблетки могат да се разделят на равни половини.



## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Показания

Амисулприд е показан за лечение на остри и хронични шизофренни разстройства:

- позитивни симптоми с налудности, халюцинации, мисловни разстройства, враждебност, подозрителност
- първични негативни симптоми (deficit syndrome) с притъпени емоции, емоционално и социално отдръпване.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчват се следните перорални дози:

*Позитивни симптоми:*

*400 mg- 800 mg дневно*

В отделни случаи дневната доза може да се повиши до 1200 mg дневно. Дозите над 1200 mg дневно не са достатъчно добре оценени за безопасност и следователно не трябва да се използват.

Амисулприд може да се прилага един път дневно в перорални дози до 300 mg. Повисоките дневни дози от 300 mg на ден трябва да се прилагат в няколко дози.

Не е необходимо специално титриране в началото на лечението с амисулприд. Дозите трябва да бъдат определени индивидуално.

При пациенти със смесени позитивни и негативни симптоми, дозите трябва да бъдат коригирани така, че да се получи оптимален контрол на позитивните симптоми.

Поддържащото лечение трябва да се определи индивидуално с минимално ефективна доза.

*Негативни симптоми:*

При пациенти с преобладаващи негативни симптоми се препоръчват перорални дози от 50 mg/дневно до 300 mg/дневно.

Амисулприд може да се прилага един път дневно в перорални дози до 300 mg.

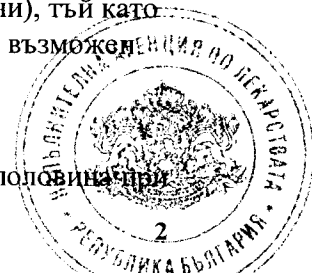
Дози, които не са изпълними/реални с този лекарствен продукт, се предлагат други концентрации или други лекарствени форми.

*Специални групи пациенти:*

Не се препоръчва лечение на пациенти в напреднала възраст (> 65 години), тъй като няма достатъчен клиничен опит. При лечение с амисулприд съществува възможен риск от хипотония или седиране (вж. точка 5.2).

*Бъбречна недостатъчност:*

При пациенти с бъбречна недостатъчност, дозата трябва да се намали наполовина при



пациенти с креатининов клирънс ( $CR_{cl}$ ) между 30-60 ml/min и до 1/3 при пациенти с креатининов клирънс от 10-30 ml/min.

Поради липса на опит при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс  $CR_{cl} < 10$  ml/min) амисулприд е противопоказан при тази група пациенти (вж. точка 4.3).

#### *Чернодробна недостатъчност:*

Поради ниската степен на метаболизиране на амисулприд в черния дроб не е необходимо понижаване на дозата.

#### Начин на приложение:

Амисан таблетки/филмирани таблетки може да се прилага независимо от храна. Таблетките трябва да се приемат без да се дъвчат с достатъчно количество течност.

Продължителност на лечението: Налични са данни от контролирани клинични проучвания за период от една година. Продължителността на лечението се определя от лекаря.

Дози, които не са изпълними/реални с този лекарствен продукт се предлагат други концентрации или други лекарствени форми.

### 4.3 Противопоказания

Амисан не трябва да се използва при:

- свръхчувствителност към амисулприд или към някое от помощните вещества
- едновременно наличие на пролактин - зависими тумори, напр. хипофизарни пролактиноми и рак на гърдата,
- феохромоцитом,
- пациенти с тежко бъбречно увреждане ( $CR_{cl} < 10$  ml/min), няма наличен опит
- комбинация с леводопа (вж. точка 4.5)
- комбинация с лекарства, които могат да индуцират тежки аритмии (удължаване на QT интервал, *torsades de pointes*):
  - клас I и клас III антиаритмични лекарства като хинидин, дизопирамид, мексилетин, флекаинид, пропрафенон, амиодарон, соталол,
  - други лекарствени продукти като бепридил, цизаприд, султоприд, тиоридазин, метадон, интравенозен еритромицин, интравенозен винкамин, халофантрин, пентамидин, спарфлоксацин, имидазолови антимиотици (вж. точка 4.5).
- деца и подрастващи под 18 годишна възраст,
- по време на кърмене.

### 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба.

Може да се наблюдава развитие на невролептичен малигнен синдром, който се характеризира с хипертермия, скованост на мускулите и автономна нестабилност, увредено съзнание и повишена креатинфосфокиназа (СРК). При наличие на хипертермия, особено при прием на високи дневни дози, трябва да се прекрати употребата на всички антипсихотични активни вещества, включително и амисулприд.

Амисулприд трябва да се предписва внимателно при пациенти с Паркинсонова болест поради риск от влошаване на заболяването. Амисулприд трябва да се използва само ако лечението с невролептици е абсолютно показано.

#### Удължаване на QT интервала

Амисулприд предизвиква зависимо от дозата удължаване на QT интервала (вж. точка 4.8). Известно е, че този ефект потенцира риска от тежки камерни аритмии,



като "torsades de pointes".

Преди всяко приложение и ако е възможно в зависимост от клиничния статус на пациента, се препоръчва да се изключат фактори, които биха благоприятствали появата на това ритмично нарушение: напр. увредена сърдечна функция; брадикардия под 55 удара/минута, увреден електролитен баланс, специално хипокалиемия и хипомагнезиемия, вродено удължаване на QT интервала, както и едновременно лечение с лекарства, които вероятно водят до изразена брадикардия (под 55 удара/минута), хипокалиемия, понижена интракардиална проводимост или удължаване на QTc интервала (вж. точка 4.5).

#### Удар/ Инсулт

В рандомизирани плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция, лекувани с определени атипични антипсихотици е наблюдаван трикратно повишен риск от мозъчно-съдови усложнения. Не е известно какво може да причини този повишен риск. Този ефект вероятно може да се прояви също и при други антипсихотици или други групи пациенти. Следователно амисулприд трябва да се използва внимателно при пациенти, които са с повишен риск за удар/инсулт.

#### Предпазни мерки

Съобщени са случаи на хипергликемия, свързани с лечението с атипични антипсихотици (включително амисулприд). Следователно при пациенти със захарен диабет или пациенти с повишен риск за диабет, нивата на кръвната захар трябва да се мониторира редовно по време на лечението с амисулприд.

Амисулприд понижава прага за гърчовете. Следователно пациентите с анамнестични данни за епилепсия трябва да бъдат мониторирани внимателно по време на лечението с амисулприд.

Амисулприд се елиминира чрез бъбреците. В случаи на бъбречна недостатъчност ( $CRCl = 10 - 60 \text{ mg/min}$ ), дозата трябва да бъде намалена (вж. точка 4.2).

Лечението на пациенти в старческа възраст (> 65 години) не се препоръчва, тъй като няма достатъчен клиничен опит. Лечението с амисулприд притежава риск от хипотония или седиране (вж. точка 5.2).

Остри отпадни симптоми, включващи гадене, повръщане и безсъние са съобщавани рядко след внезапно спиране на антипсихотичните агенти с високи дози. Психотични симптоми също могат да се появят и са докладвани спешни случаи на неволеви двигателни нарушения (като акатизия, дистония и дискинезия). Във връзка с това се препоръчва постепенно спиране на лечението.

Амисан съдържа лактоза. Пациентите с редки вродени проблеми на галактозен интолеранс, Ларп лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

*Комбинации, които са противопоказани:*

Амисулприд не трябва да се прилага с лекарства, които могат да индуцират тежки аритмии (*torsades de pointes*):

- Клас I и клас III антиаритмични лекарства (хинидин, дизопирамид, мексилетин, флекаинид, пропafenон, амиодарон, соталол).
- Тиоридазин, султоприд (невролептици).
- Определени антибиотици (пентамидин), определени противо-маларийни



лекарства (халофантрин), гиразни инхибитори (спарфлоксацин), имидазолови антимиотици и макролиди (интравенозен еритромицин).

- Цизаприд (гастро-интестинални лекарства).

- Бепридил.

- Метадон.

- Интравенозен винкамин.

и допаминови агонисти (напр. лечение с леводопа на болестта на Паркинсон): реципрочен антагонизъм на ефектите между леводопа и невролептиците (вж. точка 4.3).

*Комбинации, които не се препоръчват:*

Лекарства, които засилват риска от тежки аритмии (*torsades de pointes*) или които могат да повлияят сърдечната проводимост (удължаване на QT интервал):

- Брадикардия-индуциращи лекарствени продукти, като бета-блокери, блокери на калциевите канали като дилтиазем и верапамил, клонидин, гуанфацин, дигиталис.

- Лекарствени продукти, които индуцират хипокалиемия: хипокалиемични диуретици, лаксативи, IV амфотерацин В, глюкокортикоиди, тетракозактиди. Хипокалиемията трябва да се лекува.

- Невролептици като примозид, халоперидол.

- Трициклични антидепресанти.

- Литий.

- Определени антихистаминови активни вещества (астемизол, терфенадин).

Амисулприд може да засили централните ефекти на алкохола. Следователно алкохол не трябва да се консумира по време на лечение.

*Комбинации, които трябва да се вземат под внимание (засилена ефективност):*

- Депресанти на централната нервна система (ЦНС), включително наркотици, анестетици, аналгетици, седативни  $H_1$  антихистамини, барбитурати, бензодиазепини и други анксиолитични активни субстанции, клонидин и деривати.

- Антихипертензивни активни субстанции и други хипотензивни лекарствени продукти.

Не са проведени проучвания върху взаимодействието с  $H_2$  блокери, като циметидин.

## 4.6 Бременност и кърмене

### Бременност

Няма адекватни данни за употребата на амисулприд от бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност. Потенциалният риск при хора не е известен.

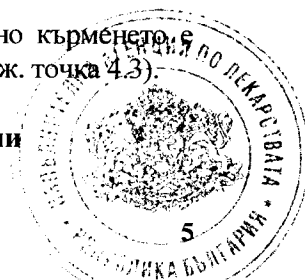
Амисулприд не трябва да се използва по време на бременност освен ако не е абсолютно показан. Новородените, които са имали експозиция по време на бременност, могат да проявят нежелани реакции и следователно трябва да бъдат мониториранни.

Установено е понижаване на фертилитета при женски индивиди, свързано с фармакологичния ефект на амисулприд върху пролактиновата секреция.

### Кърмене

Не е известно дали амисулприд се екскретира в кърмата, следователно кърменето е противопоказано и трябва да се прекрати преди началото на лечението (вж. точка 4.3).

## 4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини



Амисулприд оказва значително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Дори, когато се използва според препоръките, амисулприд може да повлияе времето за реагиране, така че да увреди способността за шофиране или работа с машини (вж. точка 4.3). Тези ефекти се засилват от консумацията на алкохол.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

*Честотата на нежеланите лекарствени реакции, представени по-долу се определя съгласно следната класификация/конвенция:*

много чести (>1/10)

чести (>1/100 до <1/10)

нечести (>1/1 000 до <1/100)

редки (> 1/10 000 до <1/1 000)

много редки (<1/10 000)

неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни)

Във всяка група по честота, нежеланите реакции са представени по ред с намаляваща тежест.

##### *Инфекции*

Чести: загуба на тегло

Нечести: повишаване на чернодробни ензими, специално трансаминази

##### *Сърдечни нарушения*

Чести: хипотония

Нечести: брадикардия

Много редки: удължаване на QT интервал и случаи на камерна аритмия (*torsades de pointes*) и камерна тахикардия, която може да доведе до камерна фибрилация, сърдечен арест и смърт (вж. точка 4.4).

##### *Нарушения на нервната система:*

Много чести: Екстрапирамидални симптоми, напр. тремор, ригидност, хипокинезия, хиперсаливация, акатизия, дискинезия. Тези симптоми обикновено са леки при оптимална дозировка и частично обратими без прекъсване на амисулприд при приложение на антипаркинсоново лечение. Честотата на екстрапирамидалните симптоми, които са свързани с дозата, остава много ниска при лечение на пациентите с дози 50-300 mg/дневно.

Чести: Могат да се появят остра дистония (тортиколис, окулогирна криза, тризмус). Те са обратими без прекъсване на амисулприд при прилагане на антипаркинсоново лечение. Сънливост, замаяност.

Нечести: Поява на късна дискинезия, която се характеризира с ритмични, неволеви движения предимно на езика и/или лицето, особено след продължително приложение. Антипаркинсоново лечение не трябва да се използва тъй като може да индуцира агравирание на симптомите. Гърчове.

Много редки: Невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4).

##### *Стомашно-чревни нарушения*

Чести: Стомашно-чревни нарушения като запек, гадене, повръщане, сухота в устата

##### *Ендокринни нарушения*

Чести: Повишаване на плазмените нива на пролактин, които са обратими след прекратяване приема на амисулприд. Това може да доведе до галакторея, аменорея или менструални нарушения, гинекомастия, болка или уголемяване на млечните жлези



пролактином и импотентност.

*Метаболизъм и хранителни нарушения*  
Нечести: хипергликемия (вж. точка 4.4).

*Нарушения на имунната система*  
Нечести: алергични реакции.

*Психични нарушения*  
Чести: безсъние, тревожност, възбудимост, оргазмена дисфункция.

*Общи нарушения:*

Редки: Остри симптоми на отнемане, включващи гадене, повръщане и безсъние след внезапно спиране на високи дози, също поява на психични симптоми, поява на спешни нарушения на неволеви движения (като акатизия, дистония и дискинезия) (вж. точка 4.4).

#### 4.9 Предозиране

Данните, свързани с предозиране на амисулприд са ограничени. Докладвано е засилване на известните фармакологични ефекти на амисулприд. Те включват прояви на сънливост и седиране, кома, хипотония и екстрапирамидни симптоми.

*Лечение на предозирането*

В случаите на остро предозиране трябва да се има предвид възможността от многократен прием на амисулприд. Тъй като амисулприд се диализира слабо, хемодиализата не е ефективна при елиминиране на активната субстанция.

Не съществува специфичен антидот на амисулприд.

Следователно подходящи поддържащи мерки трябва да започнат в болница, с внимателно наблюдение на жизнените функции, включващи непрекъснато мониториране на сърдечната дейност, поради риск от удължаване на QT интервала.

Ако възникнат тежки екстрапирамидални симптоми трябва да се приложат антихолинергични средства.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипсихотици, бензамиди, АТС код: N05AL05

Амисулприд се свързва селективно с висок афинитет с човешките допаминергични рецептори субтипове D2/D3, като не притежава афинитет към рецептори D1, D4 и D5 субтипове.

За разлика от класическите и атипични невролептици, амисулприд не притежава афинитет към серотониновите,  $\alpha$ -адренергичните, хистамин H<sub>1</sub> и холинергичните рецептори. Допълнително, амисулприд не се свързва към сигма местата. Във високи дози, амисулприд блокира допаминергичните рецептори, разположени в лимбичните структури в по-голяма степен, отколкото тези в стриатума.

В ниски дози той блокира преференциално пре-синаптичните D2/D3 рецептори, продуциращи освобождаване на допамин, отговорен за неговите дезинхибиторни ефекти.

Този фармакологичен профил обяснява клиничната ефикасност на амисулприд срещу негативните и позитивни симптоми на шизофренията.



## 5.2 Фармакокинетични свойства

При хора амисулприд показва два абсорбционни пика след перорално приложение: единият настъпва бързо, един час след приема, а вторият между 3 и 4 часа след приложение. Съответните плазмени концентрации са  $39 \pm 3$  и  $54 \pm 4$  ng/ml след прием на доза от 50 mg.

Обемът на разпределение е 5,8 l/kg, свързването с плазмените протеини е ниско (16%) и не се очакват лекарствени взаимодействия в този смисъл. Абсолютната бионаличност е 48%.

Амисулприд се метаболизира слабо: идентифицирани са 2 неактивни метаболита, които представляват около 4% от дозата. Амисулприд не акумулира и неговата фармакокинетика остава непроменена след прилагане на повторни дози.

Елиминационният полуживот на амисулприд е приблизително 12 часа след перорална доза.

Амисулприд се елиминира в непроменен вид чрез урината. Петдесет процента от интравенозно приложената доза се екскретира в урината, като 90% се елиминира в първите 24 часа. Бъбречният клирънс е от порядъка от 20 l/h или 330 ml/min.

Храната, богата на въглехидрати (съдържаща 68% течност) значително намалява AUC,  $T_{max}$  и  $C_{max}$  на амисулприд, но не са наблюдавани промени при богата на мазнини храна. Значението на тези данни в рутинната клинична практика не е известно.

### *Чернодробна недостатъчност:*

Амисулприд се метаболизира в ниска степен, така че не е необходимо понижаване на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност.

### *Бъбречна недостатъчност:*

Елиминационният полуживот е повишен при пациенти с бъбречна недостатъчност, докато системният клирънс се понижава от 2,5 до 3 пъти. AUC на амисулприд при лека бъбречна недостатъчност се увеличава 2 пъти, при умерена бъбречна недостатъчност почти 10 пъти (вж. точка 4.2). Опитът в това отношение е ограничен и няма данни относно дози, по-високи от 50 mg. Амисулприд се диализира в много ниска степен.

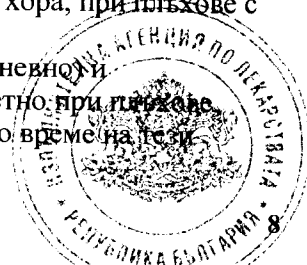
### *Пациенти в напреднала възраст*

Ограничените фармакокинетични данни при пациенти в напреднала възраст (>65 години) показват леки промени във фармакокинетиката (AUC: +10%), което вероятно се дължи на променена бъбречна функция.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Цялостният преглед на завършените проучвания върху безопасността показва, че амисулприд не притежава общ, органно-специфичен, тератогенен, мутагенен или канцерогенен риск. Промените, наблюдавани при плъхове и кучета с дози под максималната поносима доза са или фармакологични ефекти или нямат голямо токсикологично значение при тези условия. Сравнени с максималните препоръчителни дози при хора, максималните поносими дози са 2 до 7 пъти по-големи при плъхове (200 mg/kg/дневно) и кучета (120 mg/kg/дневно) от гледна точка на AUC. Не е идентифициран канцерогенен риск, характерен за хора, при плъхове с доза от 1,5 до 4,5 пъти от очакваната AUC при хора.

Проведени са канцерогенно проучване при мишки (120 mg/kg/дневно) и репродуктивни проучвания (160, 300 и 500 mg/kg/дневно съответно при плъхове, зайци и мишки). Експозицията на животните към амисулприд по време на тези последни проучвания не е оценявана.





## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Царевично нишесте  
Лактоза монохидрат  
Метилцелулоза 400  
Силициев диоксид, колоидален безводен  
Магнезиев стеарат

#### За Амисан 400 mg филмирани таблетки

Таблетки сърцевина:  
Лактоза монохидрат  
Метилцелулоза 400  
Натриев нишестен гликолат, тип А  
Магнезиев стеарат  
Микрокристална целулоза

#### Покритие:

Съполимер на метакрилова киселина, тип Е  
Титанов диоксид (Е171)  
Талк  
Магнезиев стеарат  
Макрогол

### 6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия за съхранение

Този лекарствен продукт не се нуждае от специални условия за съхранение.

### 6.5 Данни за опаковката

Блистер от PVC/Al

#### Опаковки:

12 и 60 таблетки; болнични опаковки 600 (10x60) таблетки (с 12 таблетки за блистер)  
20, 30, 50, 60, 100, 150 таблетки; болнични опаковки 600 (10x60) таблетки (с 10 таблетки за блистер)  
20, 30, 50, 60, 100, 150 таблетки; болнични опаковки 600 (10x60) таблетки (с 15 таблетки за блистер)  
20, 30, 50, 60, 100, 150 филмирани таблетки; болнични опаковки 600 (10x60) таблетки (с 10 таблетки за блистер)



## **6.6 Препоръки при употреба**

Не са необходими специални предпазни мерки.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pro.Med.Cs Praha a.s.  
Telčská 1, 140 00 Praha 4  
Чешка република

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**

## **10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

14 май 2010 г.

