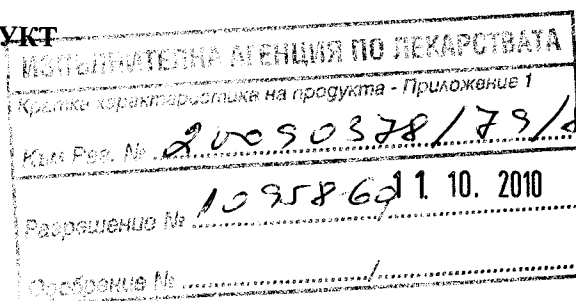


## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амисулджен 50 mg таблетки  
Амисулджен 100 mg таблетки  
Амисулджен 200 mg таблетки

Amisulgen 50 mg tablets  
Amisulgen 100 mg tablets  
Amisulgen 200 mg tablets



### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Амисулджен 50 mg съдържа 50 mg амисулприд (amisulpride).  
Всяка таблетка Амисулджен 100 mg съдържа 100 mg амисулприд (amisulpride).  
Всяка таблетка Амисулджен 200 mg съдържа 200 mg амисулприд (amisulpride).

Помощно вещество:

Всяка таблетка от 50 mg съдържа 25 mg лактоза монохидрат (lactose monohydrate)  
Всяка таблетка от 100 mg съдържа 50 mg лактоза монохидрат (lactose monohydrate)  
Всяка таблетка от 200 mg съдържа 100 mg лактоза монохидрат (lactose monohydrate)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Амисулджен 50 mg: бели до почти бели кръгли, двойно изпъкнали таблетки с диаметър 6 mm, с делителна линия от едната страна.

Амисулджен 100 mg: бели до почти бели кръгли, плоски таблетки, с диаметър 8 mm, с делителна линия от едната страна.

Амисулджен 200 mg: бели до почти бели кръгли, плоски таблетки, с диаметър 11 mm, с делителна линия от едната страна.

Таблетките могат да се делят на две равни части.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

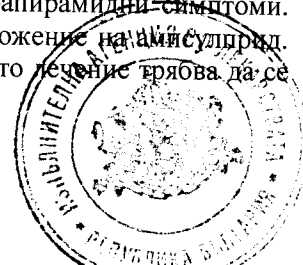
Амисулприд е показан за лечение на остри и хронични шизофренни разстройства:

- Проява на позитивни симптоми с налудности, халюцинации, мисловни разстройства, враждебност и мнително поведение.
- Проява на първични негативни симптоми (дефицитен синдром) с притъпени емоции, емоционално и социално отдръпване.

Амисулприд повлиява също вторичните негативни симптоми причинени от състоянието, а също така и емоционалните разстройства като подтиснато настроение или забавяне в развитието.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

В началото на лечението се препоръчва дневна доза от 400 до 800 mg перорално. Дози над 800 mg дневно не водят до по-висока ефикасност и са свързани с по-чести екстрапирамидни симптоми. Няма специфични изисквания за титриране на дозата в началото на приложение на амисулприд. Определянето на дозировките трябва да бъде индивидуално. Поддържащото лечение трябва да се определи индивидуално, като се прилага минималната ефективна доза.



При пациенти със смесени позитивни и негативни симптоми дозировките трябва да определят с оглед на постигане на оптимален контрол на позитивните симптоми.

При пациенти с преобладаващи негативни симптоми се препоръчва перорално дневна доза от 50 mg до 300 mg. Определянето на дозата трябва да бъде индивидуално. Амисулприд в дозировка до 300 mg може да се прилага перорално и като еднократна дневна доза. По-високи дози трябва да бъдат разделени на две отделни дози.

Таблетките амисулприд могат да се вземат независимо от приема на храна. Таблетките трябва да се вземат цели или на наловинки с достатъчно количество течност.

Пациенти в старческа възраст:

Амисулприд трябва да се прилага с особено внимание поради възможен риск от хипотензия или седация (вижте точка 5.2 Фармакокинетични свойства).

Деца:

Амисулприд не се препоръчва да се използва при деца под 15 години, тъй като няма достатъчни данни за безопасност при тази група пациенти.

Бъбречна недостатъчност:

Амисулприд се отделя чрез бъбреците. При пациенти с бъбречна недостатъчност дозата трябва да се намали наполовина при стойности на креатининов клирънс между 30-60 ml/min и до 1/3 при стойности на креатининов клирънс между 10-30 ml/min. Тъй като няма достатъчно клиничен опит при използване на продукта при пациенти с бъбречна недостатъчност в тежка форма (стойности на креатининов клирънс <10 ml/min) лечение с продукта при тези пациенти не се препоръчва (вижте точка 4.3 Противопоказания и точка 5.2 Фармакокинетични свойства).

Чернодробна недостатъчност:

Не се налага намаляване на дозировката, тъй като амисулприд се метаболизира в ниска степен в черния дроб.

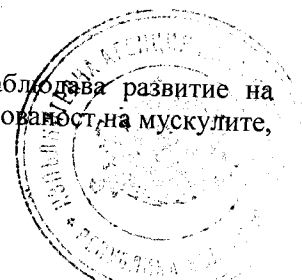
#### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към амисулприд или към някое от помощните вещества.
- Пациенти с пролактин-зависим тумор като хипофизарни пролактиноми или рак на млечната жлеза.
- Феохромоцитом
- Деца на възраст под 15 години
- Кърмене
- В комбинация със следните лекарствени продукти, които могат да причинят "torsades de pointes":
  - Клас Ia антиаритмични продукти като хинидин, дизопирамид.
  - Клас III антиаритмични продукти като амиодарон, соталол.
  - Други лекарствени продукти като бепридил, цизаприд, султоприд, тиоридазин, метадон, интравенозно прилаган еритромицин, интравенозно прилаган винкамин, халофантрин, пентамидин, спарфлоксацин.
- В комбинация с леводопа.
- Бъбречна недостатъчност в тежка форма (стойности на креатининов клирънс <10 ml/min).

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

Злокачествен невролептичен синдром:

Както и при други невролептици по време на лечение може да се наблюдава развитие на злокачествен невролептичен синдром, характеризиращ се с хипертермия, скованост на мускулите,



автономна нестабилност и повишаване на стойностите на креатин фосфокиназата. При наличие на хипертермия, особено в случаите на прием на високи дневни дози, употребата на всички антипсихотични лекарствени продукти, включително и амисулприд трябва да се прекрати. Амисулприд се отделя чрез бъбреците.

При пациенти с бъбречна недостатъчност дозата трябва да се намали, както и възможността за интермитентно лечение трябва да се има предвид (вижте точка 4.2 Дозировка и начин на приложение).

Амисулприд може да понижи прага на гърчовете. Пациенти с анамнеза за епилепсия трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечение с амисулприд.

Както и при лечение с други невroleптици при лечение на пациенти в старческа възраст с амисулприд се налага повишено внимание поради риск от хипотензия или седация. Може да се наложи също и намаляване на дозата в случай на бъбречна недостатъчност.

При пациенти с болестта на Паркинсон прилагането на Амисулприд също налага повишено внимание, поради риск от влошаване на симптомите на паркинсонизма. Прилагането на Амисулприд е допустимо само когато не може да се избегне лечението с невroleптици.

#### Удължаване на QT интервала

Амисулприд причинява дозо-зависимо удължаване на QT-интервала. Този ефект увеличава риска от сериозни камерни аритмии като "torsades de pointes". Преди всяка употреба и в зависимост от клиничния статус на пациента се препоръчва изследване с оглед откриване факторите, които благоприятстват появата на ритъмни нарушения като:

- Брадикардия под 55 удара/мин
- Електролитен дисбаланс по-специално хипокалемия
- Вродено удължаване на QT-интервала

- Провеждано в момента лечение с лекарствени продукти, които водят до изявена брадикардия (под 55 удара/мин), хипокалемия, намалена сърдечна проводимост или удължаване на QT-интервала (вижте точка 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

#### Инсулт

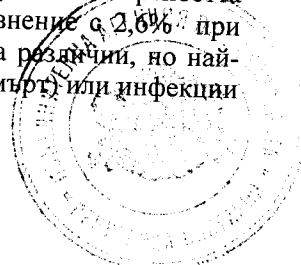
При проведени рандомизирани клинични проучвания спрямо плацебо при пациенти в напреднала възраст с деменция и лекувани с атипични антипсихотични лекарствени продукти е наблюдавано трикратно увеличение на риска от цереброваскуларни инциденти. Механизмът на увеличение на този риск не е известен. Повишаване на риска при други антипсихотични лекарствени продукти или при други групи пациенти не може да бъде изключен. Амисулприд трябва да бъде използван с внимание при пациенти с известен риск за инсулт.

#### Венозен тромбоемболизъм

Случаи на венозен тромбоемболизъм са съобщавани при приложение на антипсихотични лекарствени продукти. Тъй като пациентите лекувани с антипсихотици често са предразположени към рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискови фактори за ВТЕ трябва да бъдат установени преди и по време на лечение с Амисулприд и да се предприемат подходящи мерки.

#### Покачване в общата смъртност при пациенти в старческа възраст с деменция

Установено е увеличаване на смъртността при пациенти в старческа възраст с деменция, лекувани с антипсихотици, сравнение с плацебо при мета-анализи от 17 контролирани клинични проучвания с атипични антипсихотици, въпреки че проучвания с амисулприд не са провеждани. Наблюдаваният риск на смъртност беше 1,6-1,7 пъти спрямо рискът на смъртност при плацебо групата. По време на едно типично 10 седмично контролирано клинично проучване смъртността при пациентите лекувани с атипични антипсихотици беше около 4,5 %, сравнение с 2,6% при плацебо групата. При клиничните проучвания причините за смъртността бяха различни, но най-честите са били кардиоваскуларни (напр. сърдечна недостатъчност, внезапна смърт) или инфекции.



(напр. пневмония). Механизмът на увеличение на този риск не е известен и от съществуващите данни не може да се изключи възможността за връзка с приема на амисулприд. Амисулджен не е разрешен за лечение на поведенчески смущения свързани с деменция.

#### Друго

При пациенти лекувани с някои атипични антипсихотични лекарствени продукти, включително и амисулприд е установена хипергликемия. Поради тази причина трябва да бъде проследявана концентрацията на глюкоза при назначаване на лечение с амисулприд на пациенти с установена диагноза да диабет или с риск за диабет.

Едновременно приложение на други антипсихотични продукти трябва да се избягва.

Остри симптоми на отнемане като гадене, повръщане и безсъние са съобщени рядко след внезапно спиране на приема на високи дози антипсихотични продукти. Рецидив на психотичните симптоми също може да се наблюдава, съобщени са и неочаквани неконтролирани моторни отклонения (като акатизия, дистония и дискинезия). Необходимо е постепенно намаляване на дозата при спиране на лечението.

#### Лактоза

Пациенти с галактоземия, Лап-лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

#### Противопоказани комбинации

Лекарствени продукти, които могат да причинят torsades de pointes (вижте точка 4.3 Противопоказания):

Леводопа: реципрочен антагонизъм на ефектите между леводопа и невролептици.

#### Непрепоръчителни комбинации

Лекарствени продукти, които увеличават риска от torsades de pointes или могат да удължат QT-интервала:

- Лекарствени продукти причиняващи брадикардия, като напр. брадикардия-индуциращи блокери на калциевите канали (дилтиазем, верапамил), бета-блокери, клонидин, гуанфацин, дигиталис.
- Лекарствени продукти предизвикващи хипокалемия: хипокалемични диуретици, лаксативи, интравенозно прилаган амфотерицин В, глюкокортикоиди, тетракозактиди. Хипокалемията трябва да бъде коригирана.
- Невролептици като тиоридазин, хлорпромазин, трифлуперазин, пимозид, халоперидол, имипраминови антидепресанти, литий.

Амисулприд може да потенцира ефектите на алкохола.

#### Комбинации, които трябва да се вземат под внимание:

- Лекарствени продукти подтискащи ЦНС, включително наркотици, анестетици, аналгетици, Н-1 антихистамини със седативно действие, барбитурати, бензодиазепини и други анксиолитици, клонидин и производни. При комбинация с други антипсихотици не може да се изключи потенциране на ефектите на подтискане на ЦНС (седация, сомнолентност, повлияване на реакциите).
- Антихипертензивни и други хипотензивни лекарствени продукти.
- Амисулприд може да противодейства на ефектите на допаминовите агонисти напр. бромокриптин, ропинирол.

### **4.6 Бременност и кърмене**

#### **Бременност**



Експериментални проучвания при животни на амисулприд не показаха пряка репродуктивна токсичност. Установено е понижаване на фертилността свързано с фармакологичния ефект на продукта (пролактин медиран ефект). Не е установен тератогенен ефект.

Клиничните данни при употреба на продукта през време на бременност са много ограничени. Поради това безопасността на амисулприд през време на бременност не е доказана. Употребата на продукта през време на бременност не се препоръчва, освен в случай, че очакваната полза оправдава възможния риск. В случай, че амисулприд се употребява през време на бременност при новороденото може да се проявят нежеланите лекарствени реакции на продукта, което налага съответно наблюдение.

#### **Кърмене**

Няма данни за отделяне на амисулприд в кърмата. Кърменето по време на употреба на продукта е протовопоказано.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Амисулприд дори и препоръчителните дози може да причини сънливост и да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини (вижте точка 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Нежеланите лекарствени реакции са подредени съгласно следната класификация на честота: Много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); много редки ( $< 1/10000$ ); неизвестна честота (не може да бъде определена по наличните данни).

Във всяка от класификациите нежеланите лекарствени реакции са представени в намаляващ сериозността им ред.

#### **Клинични данни**

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при контролирани клинични проучвания. Трябва да бъде отбелязано, че при някои от случаите беше трудно да бъдат разграничени нежеланите лекарствени реакции от симптомите на заболяването.

#### **Повлияване на лабораторни резултати:**

*Чести:* Повишаване на телесното тегло.

*Нечести:* Повишаване стойностите на чернодробните ензими, главно трансаминазите.

#### **Сърдечно-съдови нарушения:**

*Чести:* Хипотензия

*Нечести:* Брадикардия

#### **Нарушения на ЦНС:**

*Много чести:* Могат да се наблюдават екстрапирамидни симптоми: Тремор, повишен мускулен тонус, хипокинезия, хиперсаливация, акатизия, дискинезия. Тези симптоми са обикновено леки по тежест при оптимални дозировки и са частично обратими без прекъсване на лечението с амисулприд при прилагане на антипаркинсонови лекарствени продукти. Честотата на дозозависимите екстрапирамидни симптоми е много ниска при лечение на пациенти с дефицитна шизофрения с клинично ефективни дневни дози (50-300 mg).

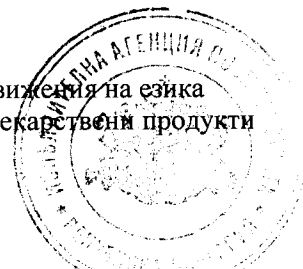
*Чести:*

- Остра дистония (спастичен тортиколис, окулогирна криза, тризмус). Тя е обратима и не налага прекъсване на лечението с амисулприд след прилагане на антипаркинсонови лекарствени продукти.

- Сомнолетност

*Нечести:*

- Поява на тардиева дискинезия характеризираща се с ритмични механични движения на езика и/или лицето, обикновено след продължително лечение. Антипаркинсонови лекарствени продукти



нямат ефект и могат да причинят влошаване на симптомите  
- Гърчове

Стомашно-чревни нарушения:

*Чести:* Запек, гадене, повръщане, сухост в устата.

Нарушения на ендокринната система:

*Чести:* Амисулприд води до повишаване на концентрациите на пролактин в плазмата, което обикновено е обратимо след прекъсване на лечението. Това може да доведе до галакторея, аменорея или менструални нарушения, гинекомастия, болки в гърдите, оргазмна дисфункция и еректилно нарушение.

Нарушения на метаболизма и храненето:

*Нечести:* Хипергликемия (вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Нарушения на имунната система:

*Нечести:* Алергични реакции

Психични нарушения:

*Чести:* безсъние, безпокойство, възбуда, оргазмни нарушения

Постмаркетингови данни

Съобщени са следните случаи на нежелани лекарствени реакции (спонтанни доклади):

Сърдечни нарушения:

*Неопределена честота:* Удължаване на QT-интервала и вентрикуларна аритмия като “torsades de pointes”, вентрикуларна тахикардия, която може да доведе до вентрикуларна фибрилация или сърдечен арест, внезапна смърт (вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Съдови нарушения:

*Неопределена честота:* Има съобщения за случаи на тромбоемболизъм, включително случаи на белодробен емболизъм и случаи на дълбока венозна тромбоза при приложение на антипсихотични лекарства

Нарушения на ЦНС:

*Неопределена честота:* Злокачествен невролептичен синдром (вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

## 4.9 Предозиране

Опитът с предозиране е ограничен. Съобщава се за засилване на фармакологичните ефекти на продукта като сънливост и седация, кома, хипотония и екстрапирамидни симптоми.

В случаи на остро отравяне трябва да се има предвид възможността за прием на други лекарства. Тъй като амисулприд се диализира в ниска степен хемодиализата не е подходяща за неговото елиминиране от организма.

Амисулприд няма специфичен антидот. Трябва да се предприемат съответни мерки като строго наблюдаване на жизнените функции и непрекъснато наблюдаване на сърдечната дейност, поради риск от удължаване на QT-интервала, до пълното възстановяване на пациента.

Ако възникнат тежки екстрапирамидни симптоми трябва да се приложат антихолинергични лекарствени продукти.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакологична група: антипсихотик  
АТС код: N05AL05

Амисулприд се свързва селективно с човешките допаминергични рецептори подтипове D2/D3 и няма афинитет за свързване с подтипове D1, D4 и D5.

За разлика от класическите и атипични невролептици амисулприд не притежава афинитет към серотониновите, алфа-адренергичните, хистаминовите (H1) и холинергичните рецептори. Амисулприд не се свързва и със сигма рецепторите.

В експериментални изследвания при животни във високи дози амисулприд блокира допаминовите рецептори локализирани предимно в мезолимбичната система отколкото в стриатума. За разлика от класическите невролептици той не предизвиква каталепсия. След повторната употреба не се развива свръхчувствителност към d2 допаминови рецептори. В ниски дози блокира предимно пресинаптичните D2/D3 рецептори с което се обяснява действието му върху негативните симптоми.

Този атипичен фармакологичен профил на амисулприд може да обясни неговият антипсихотичен ефект при високи дози чрез блокиране на постсинаптичните допаминови рецептори и ефекта му върху негативните симптоми при ниски дози, причинен от инхибирането на пресинаптичните допаминови рецептори. Специфичният му афинитет към лимбичната система може би е причина за снижаване на случаите на нежелани екстрапирамидни симптоми.

Клиничните изпитвания проведени с пациенти с шизофрения с обостряне на острата фаза на заболяването показва, че амисулприд значително облекчава вторичните негативни симптоми както и афективните симптоми и забавяне на реакциите.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

При хора амисулприд достига два абсорбционни максимума: единият се достига бързо, един час след приема, а втория между 3 и 4-я час след приема. След прием на доза от 50 mg се постигат съответно концентрации в плазмата от  $39 \pm 3$  ng/ml и  $54 \pm 4$  ng/ml. Обемът на разпределение е 5,8 l/kg, слабо се свързва с плазмените белтъци (16 %) и не предполага лекарствени взаимодействия. Абсолютната бионаличност е 48 %. Амисулприд се метаболизира слабо: установени са два неактивни метаболита, които представляват около 4 % от приетата доза. Амисулприд не се натрупва и фармакокинетиката му остава непроменена след повторно прилагане. Времето на полуживот на амисулприд е около 12 часа след перорално прилагане. Амисулприд се отделя в урината непроменен. Петдесет процента от дозата приложена венозно се отделя в урината, като 90 % се отделя през първите 24 часа. Бъбречният клирънс е в границите на 20 l/h или 330 ml/min. Прием на храна, богатата на въглехидрати (съдържаща 68 % течности) значително намалява AUCs, Tmax и Cmax на амисулприд, но прием на храна богата на мазнини не променя стойностите на тези показатели. Значението на тези резултати по време на лечение не е изяснено.

Чернодробна недостатъчност: Тъй като продукта се метаболизира в ниска степен не се налага намаляване на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Бъбречна недостатъчност: При пациенти с бъбречна недостатъчност времето на полуживот не се променя, но системния клирънс се понижава 2,5 до 3 пъти. AUC на амисулприд при пациенти с бъбречна недостатъчност в лека форма се увеличава 2 пъти, а при умерена форма на бъбречна недостатъчност почти 10 пъти (вижте раздел 4.2 Дозировка и начин на приложение). Клиничният опит в това отношение е ограничен и няма данни с дози по-високи от 50 mg.

Амисулприд се диализира в много ниска степен.

Ограничени фармакокинетични данни при пациенти в напреднала възраст (над 65 години) показват повишение с 10-30 % в стойностите на Cmax, T<sub>1/2</sub> и AUC след еднократен перорален прием на доза от 50 mg. Няма данни след повторен прием.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Преглед на данните показва, че амисулприд не показва общ, органно-специфичен, тератогенен,



мутагенен и канцерогенен риск. Промените наблюдавани при експериментални проучвания върху плъхове и кучета в дози по-ниски от максималната поносима доза се дължат на фармакологичните свойства или са токсикологично незначими при тези условия. Сравнение с максималната препоръчителна доза при човек, максимално толерантните дози са 2 и 7 по-високи при плъхове (200 mg/kg дневно) и при кучета (120 mg/kg дневно), което съответства на 1,5-4,5 по-високи стойности на AUC при пъхове отколкото при човек. Експериментални репродуктивни изследвания върху мишки, плъхове и зайци не показаха тератогенен потенциал.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### ***Сърцевина***

Лактоза монохидрат.

Метилцелулоза.

Натриев нишестен гликолат (тип А).

Микрокристална целулоза.

Магнезиев стеарат.

### **6.2 Несъвместимости**

Не са известни

### **6.3 Срок на годност**

36 месеца.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Данни за опаковката**

Амисулджен 50 mg таблетки: блистер от PVC/AL в картонена опаковка съдържаща 10, 12, 20, 30, 60 или 90 таблетки.

Амисулджен 100 mg таблетки: блистер от PVC/AL в картонена опаковка съдържаща 10, 30, или 60 таблетки.

Амисулджен 200 mg таблетки: блистер от PVC/AL в картонена опаковка съдържаща 10, 30, 60, 90, 120 или 150 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

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

Generics [UK] Ltd.

Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL

Великобритания

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Амисулджен 50 mg таблетки 20090378

Амисулджен 100 mg таблетки 20090379

Амисулджен 200 mg таблетки 20090380





**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

24.08.2009

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Юни 2010

