

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Deniban 50 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje amisulpridum 50 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:
Jedna tableta obsahuje 33 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé až téměř bílé kulaté tablety se zkosenými hranami, na jedné straně vyraženo AMI 50.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Amisulprid je indikován k léčbě dystymie. Toto onemocnění je charakterizováno chronickou depresivní náladou s nedostatkem energie nebo s únavou, sníženým sebehodnocením, špatnou koncentrací nebo obtížemi při rozhodování, pocity beznaděje nebo poruchami chuti a spánku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Jedna tableta obsahující 50 mg léčivé látky denně.

Starší pacienti:

Bezpečnost amisulpridu byla zkoumána u omezeného počtu starších pacientů. Amisulprid má být podáván se zvýšenou opatrností pro možné riziko hypotenze a sedace.

Pediatrická populace:

Dosud nebyla stanovena účinnost a bezpečnost amisulpridu u pacientů mezi pubertou a 18 lety. Jsou k dispozici pouze omezené údaje o použití u dospívajících se schizofrenií. Použití amisulpridu u pacientů mezi pubertou a 18 lety není doporučeno, u dětí do puberty je použití amisulpridu kontraindikováno, neboť jeho bezpečnost dosud nebyla stanovena (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin:

Amisulprid je vylučován ledvinami. Při poruše funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) je třeba dávku snížit na polovinu (použít jiný přípravek nebo jinou lékovou formu).

Porucha funkce jater:

Léčivá látka se v játrech téměř nemetabolizuje a úprava dávkování není nutná.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Současné prolaktin-dependentní nádorové onemocnění (např. hypofyzární prolaktinom či nádorové onemocnění prsu) (viz body 4.4 a 4.8).
- Feochromocytom.
- Děti do puberty.
- Kombinace s levodopou (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stejně jako u ostatních neuroleptik se může objevit neuroleptický maligní syndrom (NMS). Tento stav je charakterizován hypertermií, svalovou rigiditou, autonomní dysfunkcí, zastřeným vědomím, rhabdomyolýzou a zvýšenou hladinou CK (kreatinfosfokináza) a je potenciálně fatální. Pokud se u pacienta objeví známky a příznaky svědčící pro NMS nebo se u něj objeví nevysvětlitelná hypertermie, zvláště při vysokých denních dávkách, musí být podávání všech neuroleptik včetně amisulpridu přerušeno.

Rhabdomyolýza byla také pozorována u pacientů bez neuroleptického maligního syndromu.

Stejně jako u jiných antidopaminergních látek je třeba opatrnosti při předepisování pacientům s Parkinsonovou nemocí, kterou může amisulprid zhoršovat. Amisulprid by měl být užit jen v případech, kdy je neuroleptická léčba nevyhnutelná.

Při použití amisulpridu byla hlášena těžká jaterní toxicita. Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě hlásili lékařům příznaky jako astenie, anorexie, nauzea, zvracení, bolest břicha nebo ikterus. Okamžitě mají být provedena vyšetření včetně klinického vyšetření a biologického vyhodnocení funkce jater (viz bod 4.8).

Prodloužení QT intervalu

Amisulprid indukuje prodloužení QT intervalu. Tento efekt je znám jako potenciální riziko komorových arytmií známých jako torsade de pointes.

Pokud je amisulprid předepisován pacientům se známým kardiovaskulárním onemocněním nebo s rodinnou anamnézou prodloužení QT, je zapotřebí postupovat s opatrností. Je třeba se vyvarovat současného užívání s neuroleptiky.

Dále je nutno postupovat s opatrností v následujících situacích:

- Signifikantní bradykardie.
- Vrozené prodloužení QT intervalu.
- Nerovnováha elektrolytů, zejména hypokalemie nebo hypomagnesemie.
- Konkomitantní léčba léky způsobujícími prodloužení QT intervalu.

Cévní mozková příhoda

V randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studiích prováděných u starších pacientů s demencí a léčených určitými atypickými antipsychotiky, byl pozorován trojnásobný nárůst rizika cévní mozkové příhody. Mechanismus není znám. Nelze vyloučit zvýšené riziko spojené s jinými antipsychotiky nebo s jinou populací pacientů. Amisulprid by měl být u pacientů s rizikem cévní mozkové příhody užíván s opatrností.

Starší pacienti s demencí

Starší pacienti s psychózou související s demencí léčení antipsychotiky mají vyšší riziko úmrtí. Analýza 17 placebem kontrolovaných studií (modální délka 10 týdnů) u pacientů převážně léčených atypickými antipsychotiky ukázala 1,6 až 1,7násobně vyšší riziko úmrtí u těchto pacientů v porovnání s pacienty léčenými placebem. Výskyt úmrtí v průběhu typické 10týdenní kontrolované studie byl přibližně 4,5 % u pacientů léčených atypickými antipsychotiky ve srovnání s asi 2,6 % ve skupině s placebem.

V klinických studiích s atypickými antipsychotiky byly různé příčiny úmrtí, ale většina byla buď kardiovaskulárního (např. srdeční selhání, náhlá smrt), nebo infekčního (např. pneumonie) původu. Observační studie naznačují, že podobně jako u atypických antipsychotik může léčba

konvenčními antipsychotiky zvýšit úmrtnost.

Není jasné, do jaké míry lze zvýšení úmrtnosti zjištěné v observačních studiích přičíst užívání antipsychotik v porovnání s ostatními charakteristikami pacientů.

Žilní tromboembolismus

V souvislosti s užíváním antipsychotik se vyskytly případy žilního tromboembolismu (VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky jsou často přítomny získané rizikové faktory pro VTE, měly by být před i během léčby přípravkem Deniban tyto rizikové faktory rozpoznány a následně by měla být uplatněna preventivní opatření.

U pacientů léčených některými atypickými antipsychotiky, včetně amisulpridu, byla hlášena hyperglykemie. Proto by u pacientů se stanovenou diagnózou diabetes mellitus nebo u pacientů s rizikovými faktory pro vznik diabetes mellitus, kteří začínají užívat amisulprid, měla být monitorována glykemie.

Amisulprid může snižovat tzv. křečový práh. Proto je třeba pozornější sledování pacientů s anamnézou epilepsie.

Amisulprid je vylučován ledvinami. V případě poruchy funkce ledvin je třeba použít jiný přípravek nebo lze zvážit intermitentní podávání přípravku (viz bod 4.2).

Zvláštní pozornost při podání amisulpridu, stejně jako ostatních neuroleptik, vyžadují starší pacienti vzhledem k riziku hypotenze a sedace. Kvůli snížené funkci ledvin může být zapotřebí snížit dávku.

Po rychlém přerušení podávání vysokých dávek antipsychotik byly u pacientů pozorovány příznaky z vysazení zahrnující nauzeu, zvracení a insomnii. V souvislosti s užíváním amisulpridu také může dojít k opětovnému výskytu psychotických příznaků a byly hlášeny mimovolní pohyby (jako jsou akatizie, dystonie a dyskineze). Proto je třeba vysazovat amisulprid postupně.

Při podávání antipsychotik včetně přípravku Deniban byla hlášena leukopenie, neutropenie a agranulocytóza. Příznakem poruch krvetvorby mohou být nevysvětlitelné infekce nebo horečka, které vyžadují okamžité hematologické vyšetření.

Karcinom prsu

Amisulprid může zvýšit hladinu prolaktinu. Proto je třeba opatrnosti u pacientů, kteří mají v osobní nebo rodinné anamnéze uveden karcinom prsu. Tito pacienti by měli být v průběhu terapie amisulpridem pečlivě sledováni.

Benigní nádory hypofýzy

Amisulprid může zvýšit hladinu prolaktinu. Během léčby amisulpridem byly pozorovány případy benigních nádorů hypofýzy (viz bod 4.8). V případě zvýšené hladiny prolaktinu nebo klinických příznaků nádorů hypofýzy (poruchy zorného pole a bolesti hlavy), má být provedeno vyšetření hypofýzy. Pokud se nádor hypofýzy potvrdí, léčba amisulpridem má být ukončena.

Přípravek Deniban obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Deniban obsahuje sodík. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikované kombinace:

- Levodopa: Antagonistické působení mezi levodopou a neuroleptiky. Amisulprid může působit

proti účinku agonistů dopaminu, jako je např. bromokriptin, ropirinol.

Nedoporučené kombinace:

- Amisulprid může zesilovat působení alkoholu.

Kombinace, které je třeba vzít v úvahu:

- Látky s tlumivým účinkem na CNS včetně opioidů, analgetik, sedativních H_1 antihistaminik, barbiturátů, benzodiazepinů a ostatních anxiolytik, klonidinu a jeho derivátů.
- Antihypertenziva a ostatní látky snižující krevní tlak.
- Společné podávání amisulpridu s klozapinem může vést ke zvýšení plazmatických hladin amisulpridu.
- Doporučuje se opatrnost při předepisování amisulpridu s léčivými přípravky, které prodlužují QT interval, např. s antiarytmiky třídy IA (např. chinidin, disopyramid) a s antiarytmiky třídy III (např. amiodaron, sotalol), s některými antihistaminiky, s některými dalšími antipsychotiky a s některými antimarihuany (např. meflochin) (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici jsou pouze omezené údaje o použití amisulpridu u těhotných žen. Bezpečnost amisulpridu během těhotenství u člověka nebyla stanovena.

Amisulprid prochází placentou.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Užívání amisulpridu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, nedoporučuje, pokud přínos nepřeváží možné riziko.

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni vlivu antipsychotik (včetně přípravku Deniban), existuje riziko nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení. Tyto příznaky se mohou lišit v délce trvání i v závažnosti (viz bod 4.8). Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Novorozenci proto mají být pečlivě monitorováni.

Kojení

Amisulprid se v některých případech vylučuje do mateřského mléka v poměrně velkých množstvích nad tolerovanou hodnotou 10 % dávky upravené na mateřskou tělesnou hmotnost, ale koncentrace v krvi u kojených dětí nebyly hodnoceny. Neexistují dostatečné informace o účincích amisulpridu u novorozenců / kojenců. Musí se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu amisulpridem s přihlédnutím k přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro ženu.

Fertilita

U zvířat byl pozorován pokles fertility spojený s farmakologickými účinky přípravku (efekt způsobený prolaktinem).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Amisulprid může způsobit ospalost a rozmazané vidění a ovlivnit schopnost řídit vozidla nebo obsluhovat stroje, i když je užit v doporučených dávkách (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a zařazeny do seznamu dle frekvence výskytu dle následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému:

Méně časté: Leukopenie, neutropenie (viz bod 4.4).

Vzácné: Agranulocytóza (viz bod 4.4).

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: Retence moči.

Poruchy imunitního systému:

Méně časté: Alergické reakce.

Endokrinní poruchy:

Časté: Amisulprid vyvolává zvýšení plasmatických hladin prolaktinu, které je reverzibilní po přerušení podávání.

Důsledkem může být galaktorea, amenorea, gynekomastie, bolestivost v prsech a poruchy erekce.

Vzácné: Benigní nádor hypofýzy, jako je prolaktinom (viz bod 4.4).

Poruchy metabolismu a výživy:

Méně časté: Hyperglykemie (viz bod 4.4), hypertriacylglycerolemie, hypercholesterolemie.

Vzácné: Hyponatremie, syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH).

Psychiatrické poruchy:

Časté: Insomnie, úzkost, agitovanost, poruchy orgasmu.

Méně časté: Zmatenost.

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: Extrapiramidové symptomy: tremor, rigidita, hypokineze, hypersalivace, akatizie, dyskineze. Tyto symptomy jsou při optimálním dávkování obecně mírné intenzity a částečně reverzibilní při podání antiparkinsonik bez přerušení podávání amisulpridu. Incidence je závislá na dávce a zůstává při léčbě pacientů s predominantně negativními symptomy a dávkami 50 – 300 mg/den velmi nízká.

Časté: Může se objevit akutní dystonie (spastická tortikolis, okulogyrické krize, trismus), která je reverzibilní při podání antiparkinsonik bez přerušení podávání amisulpridu.

Somnolence.

Méně časté: Zpravidla při dlouhodobém podávání byl zjištěn výskyt tardivní dyskineze charakterizované rytmickými, mimovolními pohyby zejména jazyka a/nebo obličeje. Podání antiparkinsonik je neúčinné a může vyvolat zhoršení symptomů.

Epileptické záchvaty.

Vzácné: Neuroleptický maligní syndrom, který je potenciálně fatální komplikace (viz bod 4.4).

Není známo: Syndrom neklidných nohou.

Poruchy oka:

Časté: Rozmazané vidění (viz bod 4.7).

Srdeční poruchy:

Méně časté: Bradykardie.

Vzácné: Prodloužení QT intervalu, komorové arytmie, jako např. torsade de pointes, komorová tachykardie, komorová fibrilace, srdeční zástava, náhlá smrt (viz bod 4.4).

Cévní poruchy:

Časté: Hypotenze.

Méně časté: Zvýšení krevního tlaku.

Vzácné: Žilní tromboembolismus, včetně plicní embolie, v některých případech fatální a hluboká žilní trombóza (viz bod 4.4).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Méně časté: Nazální kongesce, aspirační pneumonie (zejména v kombinaci s jinými antipsychotiky a

léčivý působícími tlumivě na CNS).

Gastrointestinální poruchy:

Časté: Zácpa, nauzea, zvracení, sucho v ústech.

Poruchy jater a žlučových cest:

Méně časté: Hepatocelulární poškození.

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Vzácné: Angioedém, kopřivka.

Není známo: Fotosenzitivní reakce.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté Osteopenie, osteoporóza.

Není známo: rhabdomyolýza.

Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím:

Není známo: Syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6).

Vyšetření:

Časté: Zvýšení tělesné hmotnosti.

Méně časté: Zvýšení jaterních enzymů, zejména aminotransferáz.

Není známo: zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi.

Poranění, otravy a procedurální komplikace

Není známo: Pád v důsledku nežádoucích účinků, při kterých dochází k narušení rovnováhy těla.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Zkušenosti s předávkováním amisulpridem jsou omezené. Bylo hlášeno pouze zvýraznění známých farmakologických účinků léku, jako jsou ospalost nebo sedace, hypotenze, extrapyramidové symptomy a kóma. Fatální následky byly hlášeny především u kombinace s dalšími psychotropními látkami.

Léčba

V případě akutního předávkování je třeba vzít v úvahu možnost současného požití i jiných látek. Vzhledem k tomu, že amisulprid je velmi slabě dialyzovatelný, hemodialýza není k eliminaci látky využitelná.

Neexistuje žádné specifické antidotum amisulpridu. Proto je doporučeno zahájení vhodného sledování s pečlivou kontrolou životních funkcí a nepřetržitým monitorováním srdeční činnosti (riziko prodloužení QT intervalu) až do úpravy stavu pacienta.

V případě závažné extrapyramidové symptomatologie by měly být podány anticholinergní látky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antipsychotika, neuroleptika, ATC kód: N05AL05.

Amisulprid se selektivně váže s vysokou afinitou na lidské dopaminergní receptorové subtypy D₂ a D₃, zatímco nevykazuje afinitu k receptorovým subtypům D₁, D₄ a D₅.

U zvířat amisulprid v dávkách doporučených k léčbě dystymie blokuje především presynaptické D₂ a D₃ receptory, vyvolává uvolnění dopaminu a zvýšení dopaminergní transmise. Důsledkem jsou excitační účinky a účinky "podobné antidepressivním".

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Amisulprid má u lidí dva vrcholy absorpce. Jednoho vrcholu absorpce je dosaženo rychle, asi jednu hodinu po podání a druhého mezi 3 a 4 hodinami po podání. Odpovídající plasmatické koncentrace jsou 39 ± 3 a 54 ± 4 ng/ml po dávce 50 mg.

Distribuční objem je 5,8 l/kg, vazba na plasmatické proteiny je nízká (16 %).

Absolutní biologická dostupnost je 48 %. Amisulprid se téměř nemetabolizuje, byly stanoveny dva inaktivní metabolity, které tvoří asi 4 % podané dávky. Ke kumulaci amisulpridu nedochází a jeho farmakokinetika se po opakovaném podávání nemění. Eliminační poločas amisulpridu je po perorálním podání přibližně 12 hodin.

Amisulprid se vylučuje nezměněný močí. Padesát procent intravenózní dávky se vylučuje močí, z čehož je 90 % vyloučeno během prvních 24 hodin. Renální clearance je 20 l/h nebo 330 ml/min.

Jídlo neovlivňuje kinetický profil pro přípravek Deniban.

Porucha funkce jater: Vzhledem k tomu, že látka se téměř nemetabolizuje, není úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce jater nezbytná.

Porucha funkce ledvin: U pacientů s poruchou funkce i ledvin se systémová clearance snižuje 2,5 až 3krát. Při clearance kreatininu < 60 ml/min je třeba dávku snížit (viz bod 4.2).

Amisulprid je velmi málo dialyzovatelný.

Z omezeného počtu farmakokinetických údajů u starších nemocných (> 65 let) bylo zjištěno, že po podání jednotlivé dávky 50 mg došlo k mírným změnám v AUC, C_{max} a t_{1/2} (+ 10 – 30 %). Nejsou známy žádné údaje po podání opakovaných dávek.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Celkový přehled dokončených studií bezpečnosti naznačuje, že léčba amisulpridem není spojena s celkovým ani orgánově specifickým poškozením či s teratogenním, mutagenním a kancerogenním rizikem. Vezme-li se v úvahu, že změny pozorované u potkanů a u psů v dávkách nižších, než jsou maximální tolerované dávky, jsou farmakologické účinky nebo nemají za těchto podmínek větší toxikologický význam, je třeba považovat bezpečné rozmezí za dostatečně široké. Tyto dávky byly ve srovnání s doporučenou dávkou u člověka 300x vyšší u potkanů a 120x vyšší u psů.

Ve studiích na zvířatech amisulprid vyvolal účinek na růst a vývoj plodu při dávkách odpovídajících ekvivalentní dávce pro člověka 2000 mg/den a vyšší pro pacienta o tělesné hmotnosti 50 kg. Důkazy o teratogenním účinku amisulpridu nebyly nalezeny. Studie o vlivu amisulpridu na chování potomstva nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), monohydrát laktosy, mikrokrytalická celulóza, hypromelosa, magnesium-stearát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný bezbarvý PVC/Al blistr, krabička.
Velikost balení: 12 tablet nebo 60 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi s.r.o., Generála Píky 430/26, 160 00 Praha 6, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

30/013/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. ledna 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 10. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 11. 2023