

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

AKTIPROL 50 mg tablete

AKTIPROL 200 mg tablete

AKTIPROL 400 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

AKTIPROL 50 mg tablete: Svaka tableta sadrži 50 mg amisulprida.

AKTIPROL 200 mg tablete: Svaka tableta sadrži 200 mg amisulprida.

AKTIPROL 400 mg tablete: Svaka tableta sadrži 400 mg amisulprida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat

Svaka tableta od 50 mg sadrži 25,00 mg laktoze hidrata.

Svaka tableta od 200 mg sadrži 100,00 mg laktoze hidrata.

Svaka tableta od 400 mg sadrži 200,00 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

AKTIPROL 50 mg tablete: bijele, okrugle, ravne tablete promjera 7 mm

AKTIPROL 200 mg tablete: bijele, okrugle, ravne tablete, s razdjelnom crtom na jednoj strani, promjera 11,5 mm. Razdjelna crta služi samo kako bi se olakšalo lomljenje radi lakšeg gutanja, a ne da bi se lijek podijelio na jednake doze.

AKTIPROL 400 mg tablete: bijele, bikonveksne tablete u obliku kapsula, s razdjelnom crtom na obje strane, veličine 19 x 10 mm. Razdjelna crta služi samo kako bi se olakšalo lomljenje radi lakšeg gutanja, a ne da bi se lijek podijelio na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

AKTIPROL je indiciran za liječenje akutnih i kroničnih shizofrenih poremećaja sa:

- Pozitivnim simptomima (kao što su deluzije, halucinacije, poremećaji mišljenja, neprijateljstvo i paranoidne deluzije).
- Negativnim simptomima (kao što su emocionalna tupost te emocionalna i društvena povučенost).

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

Za akutne psihotične epizode preporuča se oralna dnevna doza od 400 do 800 mg. U individualnim slučajevima dnevna se doza može povećati do 1200 mg. Sigurnost primjene doza iznad 1200 mg na dan nije dosada odgovarajuće procijenjena, pa se zbog toga ne smiju primjenjivati. Prilikom započinjanja liječenja AKTIPROLOM nije potrebna posebna titracija. Dozu je potrebno prilagoditi individualnom odgovoru bolesnika.

U bolesnika s miješanim pozitivnim i negativnim simptomima, dozu je potrebno prilagoditi kako bi se postigla optimalna kontrola pozitivnih simptoma.

Dozu održavanja potrebno je individualno odrediti i pri tome propisati najmanju učinkovitu dozu.

Bolesnicima u kojih prevladavaju negativni simptomi, preporučuje se oralna doza između 50 mg do 300 mg dnevno. Dozu je potrebno individualno prilagoditi svakom bolesniku.

AKTIPROL se može uzimati jednom dnevno u oralnoj dozi do 400 mg, a veće dnevne doze potrebno je podijeliti u dvije doze.

Potrebno je koristiti najmanju učinkovitu dozu.

### *Stariji bolesnici*

Sigurnost amisulprida je ispitivana na ograničenom broju starijih bolesnika. Amisulprid je potrebno primjenjivati s posebnim oprezom zbog mogućeg rizika od hipotenzije i sedacije. U slučaju oštećenja funkcije bubrega moguće je da će biti potrebno smanjiti dozu.

### *Pedijatrijska populacija*

Djelotvornost i sigurnost primjene amisulprida u djece u dobi od puberteta do 18 godina nije još ustanovljena. Dostupni su ograničeni podaci o upotrebi amisulprida za liječenje shizofrenije u adolescenata. Stoga se primjena amisulprida u djece u dobi od puberteta do 18 godina ne preporučuje; u djece u dobi do puberteta amisulprid je kontraindiciran, budući da još uvijek nije utvrđena njegova sigurnost (vidjeti dio 4.3).

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Amisulprid se izlučuje putem bubrega. Bolesnicima s oštećenom funkcijom bubrega, čiji je klirens kreatinina (CRCL) između 30 i 60 ml/min, dozu treba prepoloviti, a onima s klirensom kreatinina između 10 i 30 ml/min smanjiti na trećinu. Zbog nedostatka iskustava u bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom (CRCL < 10 ml/min) lijek takvim bolesnicima treba davati s posebnom pozornošću (vidjeti dio 4.4.).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Ovaj lijek se slabo metabolizira, pa nije potrebno smanjiti dozu bolesnicima s insuficijencijom jetre.

### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na bilo koju od pomoćnih tvari nabrojanih u dijelu 6.1
- Bolesnici s tumorom ovisnim o prolaktinu (primjerice prolaktinomom hipofize ili karcinomom dojke)
- Feokromocitom
- Djeca prije ulaska u pubertet (vidjeti dio 4.2)
- Kongenitalno produljenje QT intervala
- Laktacija (vidjeti dio 4.6)
- Kombinacije s levodopom (vidjeti dio 4.5)
- Istovremena primjena s lijekovima koji mogu produljiti QT interval
- Istovremena primjena s lijekovima koji mogu inducirati torsade de pointes:
- Antiaritmiци klase Ia poput kinidina i dizopiramida.
- Antiaritmiци klase III poput amiodarona i sotalola.
- Drugi lijekovi poput bepridila, cisaprida, sultoprida, tioridazina, metadona, eritromicina IV, vinkamina iv, halofantrina, pentamidina, sparfloksacina (vidjeti dio 4.5).

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Maligni neuroleptični sindrom

Kao i kod ostalih neuroleptika, moguća je pojava malignog neuroleptičkog sindroma, potencijalno smrtonosne komplikacije, koju karakteriziraju hipertermija, rigor mišića, nestabilnost autonomnog sustava, poremećaji svijesti i povećane vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK). U slučaju hipertermije, a posebno ako je povezana s visokim dnevnim dozama, mora se prekinuti davanje svih antipsihotika, uključujući AKTIPROL.

#### Hiperglikemija

U bolesnika liječenih nekim atipičnim antipsihoticima, uključujući amisulprid, zabilježena je hiperglikemija. Stoga se bolesnicima s utvrđenom dijagnozom šećerne bolesti ili s faktorima rizika za dijabetes koji su započeli terapiju amisulpridom mora odgovarajuće pratiti razina glukoze u krvi.

#### Insuficijencija bubrega

Amisulprid se izlučuje putem bubrega. U slučaju insuficijencije bubrega potrebno je smanjiti dozu ili razmotriti mogućnost intermitentnog liječenja (vidjeti dio 4.2).

#### Epilepsija

Amisulprid može smanjiti prag epileptičnih napadaja. Zbog toga je, za vrijeme liječenja AKTIPROLOM, potrebno pažljivo pratiti bolesnike s epilepsijom u povijesti bolesti.

#### Stariji bolesnici

Amisulprid kao i ostale neuroleptike, potrebno je primjenjivati s oprezom u starijih bolesnika, zbog mogućeg rizika od hipotenzije i sedacije. U slučaju insuficijencije bubrega moguće je da će biti potrebno smanjiti dozu.

#### Parkinsonova bolest

Kao i kod ostalih antidopaminergičkih lijekova, potreban je oprez pri propisivanju AKTIPROLA bolesnicima s Parkinsonovom bolesti, jer može doći do pogoršanja bolesti. AKTIPROL treba primijeniti samo ako se liječenje antipsihoticima ne može izbjeći.

### Sindrom ustezanja

Akutni sindrom ustezanja, koji uključuje mučninu, povraćanje i nesanicu, je zabilježen nakon naglog prekida uzimanja visokih doza antipsihotika. Ponovno se mogu javiti psihotični simptomi, a zabilježena je i pojava nevoljnih pokreta (kao što su akatizija, distonija i diskinezija). Zbog toga se savjetuje postupni prestanak uzimanja amisulprida.

### Produljenje QT intervala

Potreban je oprez kada se amisulprid primjenjuje u bolesnika s utvrđenom kardiovaskularnom bolešću ili s produljenjem QT intervala u obiteljskoj anamnezi. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu drugih antipsihotika. Amisulprid inducira produljenje QT intervala ovisno o dozi (vidjeti dio 4.8). Poznato je da ovaj učinak povećava rizik od ozbiljnih ventrikularnih aritmija poput torsades de pointes. Prije primjene, i ukoliko to bolesnikovo stanje dozvoljava, preporuča se pratiti čimbenike koji mogu povećati rizik od pojava ovih poremećaja ritma, primjerice:

- Bradikardija ispod 55 otkucaja u minuti
- Disbalans elektrolita, posebice hipokalijemija
- Kongenitalno produljenje QT intervala.
- Postojeći lijekovi koji mogu izazvati tešku bradikardiju (< 55 otkucaja u minuti), hipokalijemiju, smanjenu intrakardijalnu provodljivost, ili produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.5).

### Moždani udar

U randomiziranim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima provedenim na populaciji starijih bolesnika s demencijom, liječenih određenim atipičnim antipsihoticima, zabilježeno je trostruko povećanje rizika od cerebrovaskularnih događaja. Nije poznat mehanizam za to povećanje rizika. Povećanje rizika prilikom primjene drugih antipsihotika ili u drugoj populaciji bolesnika se ne može isključiti. AKTIPROL je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s faktorima rizika za moždani udar.

### Stariji bolesnici s demencijom:

Kod starijih bolesnika s psihozom povezanom s demencijom liječenih antipsihoticima postoji povećani rizik od smrti. Analiza sedamnaest placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja (modalnog trajanja od 10 tjedana), većinom kod bolesnika koji uzimaju atipične antipsihotike, otkrila je rizik od smrti između 1,6 do 1,7 puta veći u odnosu na rizik od smrti kod bolesnika koji su uzimali placebo. Tijekom trajanja tipičnog 10-tjednog kontroliranog kliničkog ispitivanja, stopa smrtnosti kod bolesnika koji su uzimali lijek je iznosila 4,5%, u usporedbi s stopom smrtnosti od 2,6% kod skupine koja je uzimala placebo. Premda je uzrok smrti tijekom kliničkih ispitivanja s atipičnim antipsihoticima varirao, većina smrti je bila kardiovaskularne (primjerice zatajenje srca, nagla smrt) ili infektivne prirode (primjerice upala pluća). Opservacijska ispitivanja sugeriraju da, poput atipičnih antipsihotika, liječenje s konvencionalnim antipsihoticima može povećati smrtnost.

U kojem opsegu su nalazi o povećanoj smrtnosti u opservacijskim ispitivanjima povezani s antipsihoticima, naspram nekih karakteristika bolesnika, nije poznato.

AKTIPROL nije dozvoljen za liječenje poremećaja ponašanja uzrokovanih demencijom.

### Venska tromboembolija:

Prilikom primjene antipsihotika zabilježeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE). S obzirom da bolesnici koji se liječe antipsihoticima često već imaju stečene faktore rizika za VTE, potrebno je prije i tijekom liječenja AKTIPROLOM identificirati sve moguće faktore rizika za VTE te poduzeti preventivne mjere.

### Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza

Prilikom primjene antipsihotika, uključujući amisulprid, zabilježeni su slučajevi leukopenije, neutropenije i agranulocitoze. Neobjašnjive infekcije ili vrućica mogu biti znak krvne diskrazije (vidjeti dio 4.8) te zahtijevaju hitne hematološke pretrage.

### Rak dojke

Amisulprid može povisiti razine prolaktina te je stoga potreban oprez. Bolesnike s poviješću raka dojke ili sa slučajevima raka dojke u obiteljskoj anamnezi potrebno je pomno motriti tijekom liječenja amisulpridom.

### Benigni tumor hipofize

Amisulprid može povećati razinu prolaktina. Tijekom liječenja amisulpridom zabilježeni su slučajevi benignih tumora hipofize poput prolaktinoma (vidjeti dio 4.8) U slučaju vrlo visokih razina prolaktina ili kliničkih znakova tumora hipofize (poput poremećaja vidnog polja i glavobolje) potrebno je napraviti snimanje hipofize. Ako se potvrdi dijagnoza tumora hipofize mora se prekinuti liječenje s amisulpridom (vidjeti dio 4.3).

### Teška toksičnost jetre

Kod primjene amisulprida zabilježena je teška toksičnost jetre. Bolesnike treba uputiti da se odmah obrate liječniku ukoliko primijete znakove kao što su astenija, anoreksija, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu ili ikterus. Odmah je potrebno napraviti pretrage koje uključuju klinički pregled i biološku procjenu funkcije jetre (vidjeti dio 4.8).

### Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

- *Kontraindicirane kombinacije*

Levodopa: recipročni antagonizam učinaka između levodope i neuroleptika.

Amisulprid može djelovati suprotno od agonista dopamina, primjerice bromokriptina, ropinirola.

Lijekovi koji mogu inducirati torsade de pointes ili produljiti QT interval (vidjeti dio 4.4 i 4.3):

- Antiaritmici klase Ia poput kinidina i dizopiramida.
- Antiaritmici klase III poput amiodarona i sotalola.
- Drugi lijekovi poput bepridila, cisaprida, sultoprida, tioridazina, metadona, eritromicina IV, vinkamina iv, halofantrina, pentamidina, sparfloksacina (vidjeti dio 4.3).

- *Kombinacije koje se ne preporučuju*

Amisulprid može pojačati sistemski učinak alkohola.

Lijekovi koji mogu inducirati torsade de pointes ili produljiti QT interval:

- Lijekovi koji mogu izazvati bradikardiju, uključujući beta blokatore, antagoniste kalcija koji mogu inducirati bradikardiju poput diltiazema, verapamila, klonidina, guafacina i digoksina.

- Lijekovi koji izazivaju disbalans elektrolita: hipokalijemični diuretici, stimulacijski laksativi, IV amfotericin B, glukokortikoidi i tetrakosaktidi. Hipokalijemiju treba korigirati.
- Antipsihotični lijekovi poput pimozida i haloperidola, imipraminski antidepresivi, litij.
- *Kombinacije koje treba razmotriti*

Depresori središnjeg živčanog sustava, uključujući narkotike, anestetike, analgetike, H1-antihistaminike sa sedativnim djelovanjem, barbiturate, benzodiazepine i ostale anksiolitike, klonidin i njegove derivate.

Antihipertenzivi i ostali lijekovi koji mogu sniziti arterijski tlak.

Preporuča se oprez prilikom primjene amisulprida s nekim antimalaricima (primjerice meflokin) (vidjeti dio 4.4).

Istovremena primjena amisulprida i klopazina može dovesti do povećanja razine amisulprida u plazmi.

## **4.6 Plodnost trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost amisulprida (vidjeti dio 5.3).

Dostupni su samo ograničeni podaci o primjeni amisulprida u trudnica. Sigurnost primjene amisulprida za vrijeme trudnoće u ljudi nije utvrđena.

Amisulprid prelazi placentu

Primjena lijeka u trudnoći i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju se ne preporučuje, osim ako korist opravdava mogući rizik.

U novorođenčadi koja su tijekom trećeg tromjesečja trudnoće bila izložena antipsihoticima (uključujući amisulprid) postoji rizik od nuspojava nakon poroda, uključujući ekstrapiramidalne simptome i/ili simptome ustezanja, koji mogu varirati u pogledu jačine i vremena trajanja (vidjeti dio 4.8). Prijavljeni su slučajevi agitacije, hipertonije, hipotonije, tremora, somnolencije, respiratornog distresa ili poremećaja hranjenja. Zbog toga je potrebno pomno pratiti novorođenčad.

### Dojenje

Amisulprid se izlučuje u majčino mlijeko u razmjerno velikim količinama, u nekim slučajevima iznad prihvatljivih vrijednosti od 10%, prilagođeno prema težini majke, ali koncentracije u krvi dojene djece nisu određivane. Nema dovoljno informacija o učincima amisulprida na novorođenčad/dojenčad. Mora se donijeti odluka treba li prekinuti dojenje ili terapiju amisulpridom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

Plodnost

Opažena je smanjena plodnost povezana s farmakološkim učincima lijeka (prolaktinom posredovani učinak) u tretiranih životinja.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

Amisulprid može uzrokovati pospanost i zamućen vid čak i kad se uzima u preporučenim dozama, tako da sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima može biti smanjena (vidjeti dio 4.8).

## **4.8 Nuspojave**

Nuspojave su razvrstane prema učestalosti definiranoj na sljedeći način:

- vrlo često ( $\geq 1/10$ );
- često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ );
- manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ );
- rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ );
- vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ );
- nepoznata učestalost (nije moguće procijeniti učestalost iz dostupnih podataka).

#### *Poremećaji krvi i limfnog sustava:*

*Manje često:* leukopenija, neutropenija (vidjeti dio 4.4).

*Rijetko:* agranulocitoza (vidjeti dio 4.4).

#### *Poremećaji imunološkog sustava*

*Manje česte nuspojave:* alergijske reakcije.

#### *Endokrini poremećaji*

*Česte nuspojave:* hiperprolaktinemija, galaktoreja, amenoreja, ginekomastija, bol u dojci i erektilna disfunkcija.

*Rijetke nuspojave:* benigni tumori hipofize kao što je prolaktinom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)

#### *Poremećaji metabolizma i prehrane*

*Manje česte nuspojave:* hiperglikemija (vidjeti dio 4.4), hipertrigliceridemija, hiperkolesterolemija.

*Rijetke nuspojave:* hiponatrijemija, sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (eng. syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)

#### *Psihijatrijski poremećaji*

*Česte nuspojave:* nesanica, anksioznost, agitacija, poremećaj orgazma.

*Manje česte nuspojave:* konfuzija.

#### *Poremećaji živčanog sustava*

*Vrlo česte nuspojave:* ekstrapiramidalni simptomi: tremor, rigor, hipokinezija, hipersalivacija, akatizija, diskinezija.

*Česte nuspojave:* somnolencija, akutna distonija (spastični tortikolis, okulogirne krize, trizmus). Stanje je reverzibilno nakon primjene antiparkinsonika i nije potrebno prekinuti terapiju amisulpridom.

*Manje česte nuspojave:* epileptični napadaji, tardivna diskinezija karakterizirana ritmičnim, nevoljnim pokretima osobito jezika i/ili lica, obično nakon dugotrajne primjene amisulprida. Liječenje antiparkinsonicima je neučinkovito ili može potaknuti pogoršanje simptoma.

*Rijetke nuspojave:* neuroleptički maligni sindrom (vidjeti dio 4.4), što je potencijalno fatalna komplikacija.

*Nepoznato:* sindrom nemirnih nogu.

#### Poremećaji oka

*Česte nuspojave:* zamućen vid (vidjeti dio 4.7).

#### Srčani poremećaji

*Manje česte nuspojave:* bradikardija.

*Rijetke nuspojave:* produljenje QT intervala, ventrikularne aritmije, kao što je torsades de pointes, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija, srčani zastoj, iznenadna smrt (vidjeti dio 4.4).

#### Krvožilni poremećaji

*Česte nuspojave:* hipotenzija

*Manje česte nuspojave:* povišenje krvnog tlaka

*Rijetke nuspojave:* venska tromboembolija, uključujući plućnu emboliju, ponekad fatalnu, i duboka venska tromboza (vidjeti dio 4.4)

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

*Manje česte nuspojave:* začepljenje nosa, aspiracijska pneumonija (uglavnom prilikom primjene s drugim antipsihoticima i depresorima središnjeg živčanog sustava).

#### Poremećaji probavnog sustava

*Česte nuspojave:* konstipacija, mučnina, povraćanje, suha usta.

#### Poremećaji jetre i žuči

*Manje često:* hepatocelularna ozljeda

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

*Rijetke nuspojave:* angioedem, urtikarija.

*Nepoznato:* reakcija fotoosjetljivosti.



### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

*Manje česte nuspojave:* osteopenija, osteoporoza.

### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

*Manje česte nuspojave:* retencija urina

### Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje

*Nepoznata učestalost:* sindrom ustezanja u novorođenčadi (vidjeti dio 4.6).

### *Pretrage*

*Česte nuspojave:* povećanje tjelesne težine.

*Manje česte nuspojave:* povećanje razine jetrenih enzima, uglavnom transaminaza.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu:

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi

Podaci vezani za predoziranje amisulpridom su ograničeni. Može doći do pojačanog farmakološkog djelovanja lijeka što se može manifestirati kao omamljenost, sedacija, koma, hipotenzija i ekstrapiramidalni simptomi. Prijavljeni su smrtni slučajevi, uglavnom nakon istovremene primjene s drugim psihotropnim lijekovima.

### Liječenje

U slučaju akutnog predoziranja treba uzeti u obzir mogućnost istodobnog unosa različitih lijekova. S obzirom da se amisulprid slabo dijalizira, hemodijaliza nije od koristi pri eliminaciji lijeka.

Nema specifičnog antidota za amisulprid.

Zbog toga je potrebno provesti primjerene potporne mjere s pažljivim nadzorom vitalnih funkcija, uključujući stalni nadzor rada srca (zbog rizika od produljenja QT intervala), sve do oporavka bolesnika.

U slučaju pojave teških ekstrapiramidalnih simptoma treba primijeniti antikolinergike.

Bolesnike kod kojih se sumnja na predoziranje treba pratiti EKG-om.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, antipsihotici, benzamidi.

ATK oznaka: N05AL05

Amisulprid se s visokim afinitetom selektivno veže za ljudske  $D_2/D_3$  dopaminergičke receptore dok nema afiniteta prema  $D_1$ ,  $D_4$  i  $D_5$  receptorima.

Za razliku od klasičnih i atipičnih neuroleptika, amisulprid nema afiniteta za serotoninske,  $\alpha$ -adrenergičke, H1-histaminske i kolinergičke receptore. Osim toga, amisulprid se ne veže za sigma receptore.

U studijama na životinjama s visokim dozama, pokazalo se da amisulprid blokira postsinaptičke  $D_2$  receptore smještene u limbičkim strukturama više nego one u strijatumu. Za razliku od klasičnih neuroleptika ne uzrokuje katalepsiju te se nakon ponovljenog liječenja ne razvija hipersenzitivnost  $D_2$  dopaminskih receptora. Pri malim dozama prvenstveno blokira presinaptičke  $D_2/D_3$  receptore, potičući oslobađanje dopamina odgovornog za njegov disinhibitorni učinak.

Ovaj atipični farmakološki profil može objasniti antipsihotični učinak amisulpirida pri višim dozama putem postsinaptičke blokade dopaminskih receptora i njegovu učinkovitost na negativne simptome pri nižim dozama, putem presinaptičke blokade dopaminskih receptora. Dodatno, smanjena tendencija amisulprida da proizvede ekstrapiramidalne nuspojave može biti povezana s njegovom preferencijalnom limbičnom aktivnošću.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

U ljudi, amisulprid pokazuje dva apsorpcijska vrška: prvi se postiže brzo, jedan sat nakon uzimanja, a drugi tri do četiri sata nakon primjene. Odgovarajuće koncentracije u plazmi nakon primjene doze od 50 mg, iznose  $39 \pm 3$ , odnosno  $54 \pm 4$  ng/ml.

Volumen raspodjele je 5,8 l/kg, a udio vezanja za proteine plazme je malen (16%) te nema dokaza o bilo kakvim interakcijama među lijekovima.

Apsolutna bioraspoloživost je 48%.

Amisulprid se slabo metabolizira: utvrđena su dva neaktivna metabolita koja sačinjavaju približno 4% doze. Nakon primjene višekratnih doza nije primijećeno akumuliranje amisulprida, a farmakokinetički parametri ostali su isti. Poluvrijeme eliminacije amisulprida je otprilike 12 sati nakon oralne primjene.

Amisulprid se izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku. 50% intravenske doze eliminira se putem bubrega, od čega 90% u prva 24 sata. Bubrežni klirens iznosi oko 20 l/sat ili 330 ml/min.

Obrok bogat ugljikohidratima (koji sadrži 68% tekućine) značajno snižava vrijednosti AUC-a,  $T_{max}$  i  $C_{max}$  amisulprida, dok obrok bogat mastima ne utječe na ove parametre. Nije poznat značaj tih nalaza u svakodnevnoj kliničkoj uporabi.

### Oštećenje funkcije jetre:

S obzirom da se lijek slabo metabolizira, nije potrebno smanjivati dozu bolesnicima s narušenom funkcijom jetre.

### Oštećenje funkcije bubrega:

Poluvrijeme eliminacije ne mijenja se u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega, dok je klirens smanjen za 2,5 do 3 puta. AUC amisulprida dvostruko je veći u bolesnika s blago narušenom funkcijom bubrega, dok je u onih s umjerenom bubrežnom insuficijencijom gotovo deset puta veći (vidjeti dio 4.2). Međutim, iskustva su ograničena i nema dostupnih podataka koji se odnose na doze veće od 50 mg.

Amisulprid se vrlo slabo dijalizira.

### Stariji bolesnici:

Ograničeni farmakokinetički podaci koji se odnose na starije bolesnike (> 65 godina) pokazuju povećanje vrijednosti  $C_{max}$ ,  $T_{1/2}$  i AUC od 10% do 30% nakon oralne primjene jedne doze od 50 mg. Za ponovljene doze podaci nisu dostupni.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Sveobuhvatni pregled završenih studija o sigurnosti primjene upućuje na to da amisulprid nema opći, organspecifični, teratogeni, mutageni ili karcinogeni rizik. Promjene opažene u štakora i pasa pri dozama koje su bile ispod maksimalno podnošljivih, bile su ili farmakološki učinci ili nisu imale veće toksikološko značenje u danim okolnostima. U usporedbi s maksimalnom preporučenom dozom u ljudi, maksimalno podnošljive doze u štakora (200 mg/kg/dan) i pasa (120 mg/kg/dan) su 2, odnosno 7 puta veće u pogledu AUC-a. Nije utvrđen kancerogeni rizik, relevantan za ljude u ispitivanjima provedenim na miševima (do 120 mg/kg/dan) i štakorima (do 240 mg/kg/dan), što za štakora odgovara od 1,5 do 4,5 puta očekivane AUC za ljude. Reproductivna ispitivanja provedena na štakorima, zečevima i miševima nisu pokazala teratogeni potencijal.

U pokusima na životinjama, amisulprid je izazvao učinak na rast i razvoj fetusa u dozama koje odgovaraju ekvivalentnoj dozi u ljudi od 2000 mg/dan i više za bolesnika od 50 kg. Nije bilo dokaza za teratogeni potencijal amisulprida. Studije o utjecaju amisulprida na ponašanje potomstva nisu provedene.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

laktoza hidrat

natrijev škroboglikolat, vrsta A

hipromeloza E5

celuloza, mikrokristalična PH-101

magnezijev stearat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

24 mjeseca

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/PE/PVDC-Alu blister ili PVC/PVDC-Alu blister pakiranja koja sadrže 30, 60 i 90 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

MEDOCHEMIE LTD, 1-10 Constantinoupoleos street, 3011 Limassol, Cipar

#### **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AKTIPROL 50 mg tablete: HR-H-540991237

AKTIPROL 200 mg tablete: HR-H-447495157

AKTIPROL 400 mg tablete: HR-H-558657784

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

10.07.2015./14.05.2020.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

06.09.2021.