

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 preporučuje 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 lijekom AKTIPROL 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.

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 kontraindican, budući da još uvijek nije utvrđena njegova sigurnost (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Amisulprid se izlučuje putem bubrega. Kod bubrežne insuficijencije, dozu treba smanjiti na pola u bolesnika s klirensom kreatinina (CRCL) između 0,5 i 1,0 ml/s (30 i 60 ml/min) i na jednu trećinu u bolesnika s CRCL između 0,2 i 0,6 ml/s (10-30 ml/min). Budući da nema iskustva s bolesnicima s teškim oštećenjem bubrega (CRCL <0,2 ml/s (10 ml/min)), preporučuje se poseban oprez u ovoj skupini bolesnika (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
- Tumori ovisni o prolaktinu (primjerice prolaktinomom hipofize ili karcinomom dojke) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)
- Feokromocitom
- Djeca prije puberteta (vidjeti dio 4.2)
- Kongenitalno produljenje QT intervala
- Laktacija (vidjeti dio 4.6)
- Istovremena primjena 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 neuroleptički sindrom

Kao i s ostalim neurolepticima, moguća je pojava malignog neuroleptičkog sindroma, potencijalno smrtonosne komplikacije, koju karakteriziraju hipertermija, rigor mišića, nestabilnost autonomnog sustava, poremećaji svijesti, rabdomioliza i povećane vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK).

Ako bolesnik razvije znakove i simptome malignog neuroleptičkog sindroma ili neobjašnjivu hipertermiju, osobito pri visokim dnevnim dozama, potrebno je prekinuti primjenu svih antipsihotika, uključujući amisulprid.

Rabdomioliza je također primijećena u bolesnika bez malignog neuroleptičkog sindroma.

Parkinsonova bolest

Kao i s ostalim antidopaminergičkim lijekovima, potreban je oprez pri propisivanju lijeka AKTIPROL bolesnicima s Parkinsonovom bolešću, jer može doći do pogoršanja bolesti. AKTIPROL treba primijeniti samo ako se neuroleptičko liječenje ne može izbjeći.

Produljenje QT intervala

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, preporučuje se pratiti čimbenike koji mogu povećati rizik od pojava ovih poremećaja ritma, primjerice:

- bradikardija ispod 55 otkucaja u minuti
- neravnoteža 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, placebom 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

U starijih bolesnika s psihozom povezanom s demencijom liječenih antipsihoticima postoji povećani rizik od smrti. Analiza sedamnaest placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja (modalnog trajanja od 10 tjedana), većinom u bolesnika koji uzimaju atipične antipsihotike, otkrila je rizik od smrti između 1,6 do 1,7 puta veći u odnosu na rizik od smrti u bolesnika koji su uzimali placebo. Tijekom trajanja tipičnog 10-tjednog kontroliranog kliničkog ispitivanja, stopa smrtnosti u bolesnika koji su uzimali lijek je iznosila 4,5%, u usporedbi sa 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, iznenadna 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 odobren za liječenje poremećaja ponašanja uzrokovanih demencijom.

Venska tromboembolija

Tijekom primjene antipsihotika prijavljeni 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 lijekom AKTIPROL identificirati sve moguće faktore rizika za VTE te poduzeti preventivne mjere.

Rak dojke

Amisulprid može povišiti razine prolaktina te je stoga potreban oprez. Bolesnike s rakom dojke u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi potrebno je pažljivo pratiti 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).

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.

Epilepsija

Amisulprid može smanjiti prag epileptičnih napadaja. Stoga je, za vrijeme liječenja lijekom AKTIPROL, potrebno pažljivo pratiti bolesnike s epilepsijom u povijesti bolesti.

Insuficijencija bubrega

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

Stariji

Amisulprid, kao i ostale neuroleptike, potrebno je primjenjivati s oprezom u starijih bolesnika, zbog mogućeg rizika od hipotenzije i sedacije. Smanjenje doze također može biti potrebno u slučaju insuficijencije bubrega.

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). Stoga se savjetuje postupni prestanak uzimanja amisulprida.

Hepatotoksičnost

Kod primjene amisulprida zabilježena je teška toksičnost jetre. Bolesnike treba uputiti da odmah prijave liječniku 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).

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.

Laktoza

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

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

- *Kontraindicirane kombinacije*

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 i.v., vinkamina i.v., halofantrina, pentamidina, sparfloksacina (vidjeti dio 4.3).

Levodopa: recipročni antagonizam učinaka između levodope i neuroleptika.

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

- *Kombinacije koje se ne preporučuju*

Amisulprid može pojačati učinak alkohola na središnji živčani sustav.

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, i.v. 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.

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

4.6 Plodnost trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Amisulprid prelazi placentu.

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

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 ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Manje često	Leukopenija, neutropenija (vidjeti dio 4.4)
	Rijetko	Agranulocitoza (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Alergijska reakcija
Endokrini poremećaji	Često	Hiperprolaktinemija, galaktoreja, amenoreja, ginekomastija, bol u dojci i erektilna disfunkcija
	Rijetko	Benigni tumori hipofize kao što je prolaktinom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)
Poremećaji metabolizma i prehrane	Manje često	Hiperglikemija (vidjeti dio 4.4), hipertrigliceridemija i hiperkolesterolemija
	Rijetko	Hiponatrijemija, sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (eng. syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)
Psihijatrijski poremećaji	Često	Nesanica, anksioznost, agitacija, poremećaj orgazma
	Manje često	Konfuzija
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Ekstrapiramidalni simptomi: tremor, rigor, hipokinezija, hipersalivacija, akatizija, diskinezija
	Često	Mogu se pojaviti somnolencija, akutna distonija (spastični tortikolis, okulogirne krize, trizmus). Stanje je reverzibilno nakon primjene antiparkinsonika i nije potrebno prekinuti terapiju amisulpridom
	Manje često	Zabilježeni su 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
	Rijetko	Neuroleptički maligni sindrom (vidjeti dio 4.4), što je potencijalno fatalna komplikacija
	Nepoznato	Sindrom nemirnih nogu
Poremećaji oka	Često	Zamućen vid (vidjeti dio 4.7).
Srčani poremećaji	Manje često	Bradikardija
	Rijetko	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	Često	Hipotenzija
	Manje često	Hipertenzija
	Rijetko	Venska tromboembolija, uključujući plućnu emboliju, ponekad fatalnu, i duboka venska tromboza (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji dišnog sustava,	Manje često	Nazalna kongestija, aspiracijska pneumonija

<i>Organski sustav</i>	<i>Učestalost</i>	<i>Nuspojava</i>
<i>prsišta i sredoprsta</i>		(uglavnom prilikom primjene s drugim depresorima središnjeg živčanog sustava)
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Često	Konstipacija, mučnina, povraćanje, suha usta
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Manje često	Hepatocelularna ozljeda
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Rijetko	Angioedem, urtikarija
	Nepoznato	Reakcija fotoosjetljivosti
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Manje često	Osteopenija, osteoporoza
	Nepoznato	Rabdomioliza
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	Manje često	Retencija urina
<i>Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje</i>	Nepoznato	Sindrom ustezanja u novorođenčadi (vidjeti dio 4.6)
<i>Pretrage</i>	Često	Povećanje tjelesne težine
	Manje često	Povećanje razine jetrenih enzima, uglavnom transaminaza
	Nepoznato	Povišena razina kreatin fosfokinaze u serumu
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	Nepoznato	Pad kao posljedica nuspojava koje narušavaju tjelesnu ravnotežu

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 radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Podaci o predoziranju amisulpridom su ograničeni.

Simptomi

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 u 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, α -adrenergičke, H_1 -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 katepsiju 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 disinhibitorski 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 amisulpirida 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 ± 3 , odnosno 54 ± 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 amisulpirida, a farmakokinetički parametri ostali su isti. Poluvrijeme eliminacije amisulpirida 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} amisulpirida, 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 amisulpirida 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/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 Constantinoupolis 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

19.08.2025.