

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

AKTIPROL 200 mg tablety

AKTIPROL 400 mg tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

AKTIPROL 200 mg tablety: Jedna tableta obsahuje 200 mg amisulpridu.

AKTIPROL 400 mg tablety: Jedna tableta obsahuje 400 mg amisulpridu.

Pomocná látka so známym účinkom:

AKTIPROL 200 mg tablety: Jedna tableta obsahuje 100 mg monohydrátu laktózy.

AKTIPROL 400 mg tablety: Jedna tableta obsahuje 200 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

AKTIPROL 200 mg tablety: biele, okrúhle, ploché tablety s deliacou ryhou na jednej strane tablety, s priemerom 11,5 mm. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

AKTIPROL 400 mg tablety: biele, bikonvexné tablety v tvare kapsule, s deliacou ryhou na oboch stranách, s rozmermi 19x10 mm. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

AKTIPROL je indikovaný na liečbu akútnej a chronickej schizofrénie:

- pozitívne symptómy (ako sú bludy, halucinácie, poruchy myslenia, hostilita a paranoidné bludy)
- negatívne symptómy (ako sú plochá afektivita, emociálne a sociálne zlyhávanie)

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

U akútnych psychotických epizód sa odporúča perorálna dávka v rozmedzí 400 – 800 mg/deň. V individuálnych prípadoch je možné dávku zvýšiť na 1200 mg/deň. Dávky nad 1200 mg/deň neboli z hľadiska bezpečnosti dostatočne hodnotené, preto sa nemajú podávať. Na začiatku liečby liekom AKTIPROL sa nevyžaduje špecifická titrácia dávky. Dávky majú byť upravené podľa individuálnej odpovede pacienta.

U pacientov so zmiešanými pozitívnymi a negatívnymi symptómami má byť dávka upravená na dosiahnutie optimálnej kontroly pozitívnych symptómov.

Udržiavacia liečba má byť stanovená individuálne s najnižšou účinnou dávkou.

Pacienti, u ktorých prevládajú negatívne symptómy: odporúčajú sa dávky v rozmedzí 50 – 300 mg/deň. Dávky sa majú prispôbiť individuálne.

AKTIPROL sa môže podávať raz denne perorálnou cestou do dávky 400 mg, vyššie dávky sa majú rozdeliť do 2 dávok. Má byť použitá minimálna účinná dávka.

#### Starší pacienti

Bezpečnosť amisulpridu sa hodnotila u obmedzeného počtu starších pacientov. Amisulprid sa musí používať so zvýšenou opatnosťou z dôvodu možného rizika hypotenzie a sedácie. Zníženie dávky môže byť tiež potrebné vzhľadom na renálnu insuficienciu.

#### Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť amisulpridu nebola potvrdená u dospievajúcich vo veku od 12 do 18 rokov. K dispozícii sú len obmedzené údaje o použití amisulpridu u dospievajúcich so schizofréniou. Preto sa použitie amisulpridu u dospievajúcich vo veku od 12 do 18 rokov neodporúča, u detí je amisulprid až do veku 12 rokov kontraindikovaný, pretože jeho bezpečnosť zatiaľ nebola potvrdená (pozri časť 4.3).

#### Renálna insuficiencia

AKTIPROL sa vylučuje obličkami. V prípade renálnej insuficiencie sa má dávka redukovať na 1/2 u pacientov s klírensom kreatinínu medzi 30 – 60 ml/min a na 1/3 u pacientov s klírensom kreatinínu medzi 10 – 30 ml/min. Keďže neexistujú skúsenosti u pacientov s ťažkým renálnym poškodením (klírens kreatinínu < 10 ml/min) odporúča sa zvýšená opatnosť u týchto pacientov (pozri časť 4.4).

#### Hepatálna insuficiencia

Vzhľadom na pomalú metabolizáciu v pečeni sa nemusí dávka redukovať.

#### **Spôsob podávania**

Perorálne podanie.

#### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

- Súčasné prolaktín-dependentné nádorové ochorenie (napr. prolaktinóm hypofýzy alebo rakovina prsníka).
- Feochromocytóm.
- Deti do veku 12 rokov, obdobie začínajúcej puberty (pozri časť 4.2).
- Laktácia (pozri časť 4.6).
- Kombinácia s levodopou (pozri časť 4.5).
- Súčasná liečba s liekmi, ktoré môžu predĺžiť QT interval.
- Súčasná liečba nasledujúcimi liekmi, ktoré môžu vyvolať Torsades de Pointes:
  - antiarytmiká triedy I.A. ako je chinín a dizopyramid
  - antiarytmiká III. triedy ako je amiodarón a sotalol
  - ďalšie lieky ako je bepridil, cisaprid, sultoprid, tioridazín, metadón, erytromycín IV, vincamín IV, halofantrín, pentamidín, sparfloxacín (pozri časť 4.5)

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Neuroleptický malígny syndróm

Rovnako ako u ostatných neuroleptík, sa môže objaviť neuroleptický malígny syndróm, komplikácia s možnými smrteľnými následkami, ktorý je charakterizovaný hypertermiou, svalovou rigiditou, vegetatívnou nestabilitou, poruchami vedomia a zvýšenou hladinou kreatínfosfokinázy (CPK). V prípade hypertermie, najmä pri vysokých denných dávkach, sa má podávanie všetkých antipsychotík, vrátane lieku AKTIPROL, prerušiť.

### Hyperglykémia

U pacientov liečených niektorými atypickými antipsychotikami, vrátane amisulpridu, bola hlásená hyperglykémia, preto sa má u pacientov s preukázanou diagnózou diabetes mellitus alebo s rizikovými faktormi pre diabetes, ktorí sa už začali liečiť amisulpridom, vhodne monitorovať glykémia.

### Renálna insuficiencia

AKTIPROL sa vylučuje obličkami. V prípade renálnej insuficiencie, sa má znížiť dávka alebo zväziť intermitentnú liečbu (pozri časť 4.2).

### Epilepsia

AKTIPROL môže znižovať prah epileptických záchvatov. Preto je potrebné u pacientov s epilepsiou v anamnéze dôsledné sledovanie počas liečby liekom AKTIPROL.

### Starší pacienti

U starších pacientov sa AKTIPROL, rovnako aj ako ostatné neuroleptiká, podáva so zvýšenou opatrnosťou kvôli možnému riziku vzniku hypotenzie a útlmu. Zníženie dávky môže byť tiež potrebné vzhľadom na renálnu insuficienciu.

### Parkinsonova choroba

Rovnako ako pri iných antidopaminergných látkach, je potrebná vyššia opatrnosť pri predpisovaní lieku AKTIPROL u pacientov s Parkinsonovou chorobou, pretože môže dôjsť k zhoršeniu ochorenia. AKTIPROL sa má podávať, len ak je neuroleptická liečba nevyhnutná.

### Náhle ukončenie liečby

Po náhlom ukončení podávania vysokých dávok antipsychotík sa zaznamenali akútne abstinenčné príznaky, vrátane nevoľnosti, vracania a nespavosti. Môže dôjsť k opätovnému výskytu psychotických symptómov a boli tiež hlásené mimovoľné pohyby (ako napríklad akatízia, dystónia a dyskineza). Preto sa odporúča postupné ukončenie liečby.

### Predĺžený QT interval

Pri predpisovaní amisulpridu pacientom so známym srdcovocievnyim ochorením alebo pacientom s rodinnou anamnézou predĺženia QT intervalu, je nutná opatrnosť a je potrebné vyhnúť sa súčasnému užívaniu amisulpridu s neuroleptikami. V závislosti na dávke amisulprid spôsobuje predĺženie QT intervalu (pozri časť 4.8). Tento účinok sa prejavuje zvýšeným rizikom závažných komorových arytmií ako je Torsades de pointes. Pred liečbou, v prípade, že to zdravotný stav pacienta dovolí, je vhodné sledovať všetky faktory, ktoré môžu zvyšovať riziko vzniku závažných arytmií, ako napríklad:

- bradykardia s frekvenciou menej ako 55 úderov za minútu
- elektrolytová nerovnováha, najmä hypokalémia
- vrodené predĺženie QT intervalu
- prebiehajúca liečba liekmi, ktoré môžu spôsobiť ťažkú bradykardiu (<55 úderov/min), hypokalémia, spomalené intrakardiálne vedenie alebo predĺženie QT intervalu (pozri časť 4.5)

### Náhla cievna mozgová príhoda

V randomizovaných klinických štúdiách v porovnaní s placebom, vykonaných na populácii starších pacientov s demenciou a liečených niektorými atypickými antipsychotikami sa pozorovalo 3-násobné zvýšenie rizika cerebrovaskulárnych udalostí. Mechanizmus zvýšenia tohto rizika nie je známy. Nemožno vylúčiť zvýšenie rizika pri iných antipsychotikách alebo inej populácii pacientov. AKTIPROL sa má užívať s opatrnosťou u pacientov s rizikovými faktormi náhlej cievnej mozgovej príhody.

### Starší pacienti s demenciou

U starších pacientov so psychózou súvisiacou s demenciou, ktorí sú liečení antipsychotikami, je zvýšené riziko smrti. Analýzy sedemnástich placebo-kontrolovaných štúdií (modus trvania 10 týždňov), prevažne u pacientov užívajúcich atypické antipsychotiká, odhalili 1,6 až 1,7-násobne väčšie riziko smrti u pacientov liečených liekmi ako u pacientov užívajúcich placebo. Počas priebehu typickej 10-týždňovej kontrolovanej štúdie nastala smrť u približne 4,5 % liekmi liečených pacientov, kým v skupine s placebom nastala u 2,6 % pacientov. Aj keď sa príčiny smrti, ku ktorým došlo počas klinických skúšaní s atypickými antipsychotikami líšili, najčastejšie boli buď kardiovaskulárneho (napr. zlyhanie srdca, náhla smrť) alebo infekčného charakteru (napr. pneumónia). Observačné štúdie naznačujú, že podobne ako atypické antipsychotiká, aj liečba s konvenčnými antipsychotikami môže zvyšovať úmrtnosť.

Rozsah, v ktorom môžu byť zistenia zvýšenej mortality v observačných štúdiách pripísané antipsychotikám, a nie niektorým charakteristikám pacientov, nie je jasný.

AKTIPROL nie je registrovaný na liečbu pacientov s poruchami chovania súvisiacimi s demenciou.

### Venózna tromboembólia

V súvislosti s užívaním antipsychotík boli zaznamenané prípady venóznej trombembólie (VTE). Vzhľadom na to, že u pacientov liečených antipsychotikami sú často prítomné získané rizikové faktory VTE, je nutné identifikovať všetky možné rizikové faktory pred a počas liečby liekom AKTIPROL a majú sa vykonať všetky preventívne opatrenia.

### Leukopénia, neutropénia a agranulocytóza

V súvislosti s antipsychotikami, vrátane lieku AKTIPROL, sa zaznamenala leukopénia, neutropénia a agranulocytóza. Neobjasnené infekcie alebo horúčka môžu byť prejavom krvných dyskrázií (pozri časť 4.8) a vyžadujú okamžité hematologické vyšetrenie.

### Karcinóm prsníka

Amisulprid môže zvýšiť hladinu prolaktínu, a preto je potrebná zvýšená opatrnosť. Pacienti s anamnézou rakoviny prsníka alebo výskytu rakoviny prsníka v rodinnej anamnéze, majú byť počas liečby amisulpridom starostlivo monitorovaní.

### Benígny nádor hypofýzy

Amisulprid môže zvyšovať hladiny prolaktínu. Počas liečby amisulpridom boli zaznamenané prípady benígnych nádorov hypofýzy, ako napríklad prolaktinóm (pozri časť 4.8). V prípade veľmi vysokých hladín prolaktínu alebo klinických príznakov nádoru hypofýzy (ako porucha zorného poľa a bolesť hlavy) sa majú použiť zobrazovacie metódy na vyšetrenie hypofýzy. Ak sa potvrdí diagnóza nádoru hypofýzy, liečba amisulpridom sa musí ukončiť (pozri časť 4.3).

### Pečeňová toxicita

Pri užívaní amisulpridu bola hlásená závažná pečeňová toxicita. Pacienti majú byť poučení, aby okamžite oznámili lekárovi príznaky ako asténia, anorexia, nevoľnosť, zvracanie, bolesť brucha alebo ikterus. Okamžite sa majú vykonať vyšetrenia zahŕňajúce klinické vyšetrenie a biologické hodnotenie funkcie pečene (pozri časť 4.8).

### Laktóza

Liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Kontraindikované kombinácie

Levodopa: vzájomný antagonizmus účinkov medzi levodopou a neuroleptikami.

Amisulprid môže brániť účinok agonistov dopamínu, napr. bromokriptínu, ropirinolu.

Lieky, ktoré môžu indukovať Torsades de Pointes alebo predĺženie QT intervalu (pozri časť 4.4 a 4.3):

- antiarytmiká triedy I.A. ako je chinín a dizopyramid,
- antiarytmiká III. triedy ako je amiodarón a sotalol,
- ďalšie lieky ako je bepridil, cisaprid, sultoprid, tioridazín, metadón, erytromycín IV, vincamín IV., halofantrín, pentamidín, sparfloxacín (pozri časť 4.3).

#### Neodporúčané kombinácie

AKTIPROL môže zvyšovať centrálné účinky alkoholu.

Lieky, ktoré zvyšujú riziko vzniku Torsades de Pointes alebo môžu predĺžiť QT interval:

- lieky, ktoré môžu spôsobiť bradykardiu, vrátane beta-blokátorov, bradykardiu – vrátane antagonistov vápnika ako diltiazem, verapamil, klonidín, guafacín a digoxín
- lieky, ktoré vyvolávajú nerovnováhu elektrolytov: kálium šetriace diuretiká, stimulačné laxatíva, IV amfotericín B, glukokortikoidy a tetrakosaktidy. Hypokaliémie by mala byť upravená.
- antipsychotiká ako je pimozid a haloperidol, imipramínové antidepresíva, lítium

#### Kombinácie, ktoré treba zvážiť

Lieky tlmiace CNS vrátane narkotík, analgetík, sedatívnych H1 antihistaminík, barbiturátov, benzodiazepínov a ďalších anxiolytík, klonidínu a jeho derivátov.

Antihypertenzíva a ostatné lieky znižujúce krvný tlak.

Súbežná liečba s amisulpridom a klozapínom môže viesť k zvýšeniu plazmatických hladín amisulpridu.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

K dispozícii sú len limitované údaje o užívaní amisulpridu u gravidných žien. Bezpečnosť amisulpridu počas gravidity nebola stanovená.

Amisulprid prechádza placentou.

Užívanie amisulpridu sa neodporúča u tehotných žien a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu, pokiaľ prínos nepreváži možné riziká.

Novorodenci, vystavení pôsobeniu antipsychotík, vrátane lieku AKTIPROL, počas tretieho trimestra gravidity matky, sú vystavení riziku nežiaducich účinkov vrátane extrapyramídových príznakov a /alebo príznakov z vysadenia, ktoré môžu byť premenlivé čo sa týka závažnosti a dĺžky trvania (pozri časť 4.8). Boli hlásené prípady agitovanosti, hypertónie, hypotónie, trasu, ospalosti, dýchacích ťažkostí alebo porúch kŕmenia. V dôsledku toho majú byť novorodenci starostlivo sledovaní.

### Dojčenie

Amisulprid sa vylučuje do materského mlieka v značne veľkých množstvách nad akceptovanú hodnotu 10% dávky upravenej podľa hmotnosti matky, avšak koncentrácia v krvi dojčených detí nebola stanovená. K dispozícii nie sú dostatočné informácie o vplyve amisulpridu na novorodencov/ dojatá. Je potrebné sa rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo sa zdržať liečby amisulpridom, zohľadňujúc prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

## Fertilita

Na liečených zvieratách bola pozorovaná znížená fertilita spojená s farmakologickým účinkom lieku (prostredníctvom prolaktínu).

### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Aj v odporúčaných dávkach môže AKTIPROL spôsobovať ospalosť, rozmazané videnie a narušiť tak schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

### 4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú triedené podľa frekvencie výskytu nasledovne:

- veľmi časté ( $\geq 1/10$ ),
- časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ),
- menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ),
- zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ),
- veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ),
- neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu	Nežiaduce reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté	leukopénia, neutropénia (pozri časť 4.4)
	Zriedkavé	agranulocytóza (pozri časť 4.4)
Poruchy imunitného systému	Menej časté	alergické reakcie
Poruchy endokrinného systému	Časté	hyperprolaktinémia, galaktorea, amenorea, gynekomastia, bolestivosť prsníkov a erektilná dysfunkcia
	Zriedkavé	benígny nádor hypofýzy, ako napr. prolaktinóm (pozri časti 4.3 a 4.4)
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	hyperglykémia (pozri časť 4.4), hypertriglyceridémia a hypercholesterolémia
	Zriedkavé	hyponatriémia, syndróm neprimeraného vylučovania antidiuretického hormónu (SIADH - Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)
Psychické poruchy	Časté	nespavosť, úzkosť, agitovanosť, porucha orgazmu
	Menej časté	zmätenosť
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	extrapyramídové príznaky: tremor, rigidita, hypokinéza, hypersalivácia, akatízia, dyskinéza
	Časté	somnolencia, môže sa objaviť akútna dystónia (torticollis spastica, okulogyrická kríza, trizmus). Pri podaní antiparkinsoník, bez ukončenia podávania amisulpridu, je reverzibilná.
	Menej časté	záchvaty, bol zistený výskyt tardívnej dyskinézy charakterizovanej rytmickými, mimovoľnými pohybmi najmä jazyka a/alebo tváre, obyčajne pri dlhodobom podávaní. Podávanie antiparkinsoník je neúčinné alebo môže vyvolať zhoršenie symptómov.
	Zriedkavé	neuroleptický malígny syndróm (pozri časť 4.4),

Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu	Nežiadúce reakcie
		ktorý je potenciálne fatálnou komplikáciou
	Neznáme	syndróm nepokojných nôh
Poruchy oka	Časté	rozmazané videnie (pozri časť 4.7)
Porucha srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	bradycardia
	Zriedkavé	predĺženie QT intervalu, ventrikulárna arytmia, ako napríklad torsades de pointes, ventrikulárna tachykardia, ventrikulárna fibrilácia, zastavenie srdca, náhla smrť (pozri časť 4.4)
Poruchy ciev	Časté	hypotenzia
	Menej časté	zvýšenie krvného tlaku
	Zriedkavé	venózna tromboembólia, vrátane pľúcnej embólie, niekedy fatálnej a hlboká žilová trombóza (pozri časť 4.4)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	nazálna kongescia, aspiračná pneumónia (najmä v spojení s ďalšími antipsychotikami a liekmi tlmiacimi CNS)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	zápcha, nauzea, vracanie, sucho v ústach
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	hepatocelulárne poškodenie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Zriedkavé	angioedém, urtikária
	Neznáme	fotosenzitívna reakci
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	osteopénia, osteoporóza
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	retencia moču
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období	Neznáme	syndróm z vysadenia lieku u novorodencov (pozri časť 4.6)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	zvýšenie telesnej hmotnosti.
	Menej časté	zvýšenie hepatálnych enzýmov, najmä transamináz

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

### 4.9 Predávkovanie

#### Príznaky

Skúsenosti s predávkovaním liekom AKTIPROL sú obmedzené. Bolo zistené zvýšenie farmakologických účinkov lieku. Tieto zahŕňajú ospalosť, útlm, hypotenziu, extrapyramídové symptómy a kómu. Fatálne následky boli zaznamenané najmä v kombinácii s inými psychotropnými látkami.

#### Liečba predávkovania

V prípade akútneho predávkovania je potrebné uvažovať o súčasnom užití viacerých liekov.

Vzhľadom na to, že AKTIPROL je veľmi slabo dialyzovateľný, hemodialýza je na elimináciu látky neúčinná. Neexistuje žiadne špecifické antidotum ku lieku AKTIPROL. Preto sa odporúča u pacienta

sledovať životné funkcie, nepretržite monitorovať činnosť srdca (riziko predĺženého QT intervalu) a to až do úpravy stavu pacienta.

Ak sa vyskytnú závažné extrapyramídové symptómy, majú sa podať anticholinérgné látky.

U pacientov, u ktorých je podozrenie na predávkovanie, je potrebné monitorovať EKG.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, antipsychotiká, benzamidy

ATC kód N05AL05

Amisulprid sa selektívne viaže s vysokou afinitou na ľudské dopaminérgné receptorové subtypy D2/D3, nemá afinitu k receptorovým subtypom D1, D4 a D5.

Na rozdiel od klasických a atypických neuroleptík, amisulprid nemá žiadnu afinitu k serotonínovým,  $\alpha$ -adrenergným, H1 histamínovým a cholinérgným receptorom. Okrem toho sa amisulprid neviaže na  $\sigma$ -receptory.

U zvierat, vo vysokých dávkach blokuje postsynaptické D2 receptory lokalizované v limbickom systéme hlavne striatálne. Na rozdiel od klasických neuroleptík nespôsobuje katalepsi a nedochádza k vývoju hypersensitivity D2 dopamínových receptorov pri opakovanom užívaní.

V nízkych dávkach blokuje prednostne presynaptické D2/D3 receptory, čo vyvolá uvoľnenie dopamínu - dezinhibičný efekt.

Predpokladá sa, že tento atypický farmakologický profil vysvetľuje klinický účinok amisulpridu pri vyšších dávkach prostredníctvom blokády postsynaptických dopamínových receptorov a jeho účinok na negatívne symptómy pri nižších dávkach, prostredníctvom blokády presynaptických dopamínových receptorov. Znížený výskyt nežiaducich extrapyramídových príznakov môže byť spôsobený jeho prednostnou aktivitou v limbickom systéme.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpcia

U človeka sú dva absorpčné vrcholy amisulpridu: prvý sa dosiahne rýchlo, 1 hodinu po dávke a druhý medzi 3. a 4. hodinou po podaní. Zodpovedajúce plazmatické koncentrácie sú  $39 \pm 3$  a  $54 \pm 4$  ng/ml po dávke 50 mg.

#### Distribúcia

Distribučný objem je 5,8 l/kg. Väzba na plazmatické bielkoviny je nízka (16 %), liekové interakcie sa nepredpokladajú.

Absolútna biologická dostupnosť je 48 %.

#### Biotransformácia

Amisulprid je málo metabolizovaný: detegované boli dva inaktívne metabolity predstavujúce približne 4 % dávky. U amisulpridu nedochádza k akumulácii a jeho farmakokinetika je po opakovanom podaní nezmenená. Polčas eliminácie amisulpridu je približne 12 hodín po perorálnom podaní.

#### Eliminácia

Amisulprid sa vylučuje močom v nezmenenej forme. Po intravenóznom podaní sa 50 % látky vylúči močom, z toho 90 % počas 24 hodín. Renálny klírens je 20 l/hod alebo 330 ml/min.

Potrava bohatá na uhl'ohydráty (obsahujúca 68 % tekutín) výrazne znižuje AUCs, T<sub>max</sub> a C<sub>max</sub> amisulpridu, ale kinetický profil neovplyvňuje potrava bohatá na tuky. Avšak význam tejto skutočnosti v klinickej praxi nie je známy.



### Hepatálna insuficiencia

Pečeňová nedostatočnosť: vzhľadom k nízkej metabolizácii lieku v pečeni nie je potrebné redukovať dávku u pacientov s pečeňovou insuficienciou.

### Renálna insuficiencia

Obličková nedostatočnosť: Počas eliminácie zostáva u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou nezmenený, ale systémový klírens je znížený faktorom 2,5 až 3. AUC amisulpridu pri miernom poškodení obličiek stúpa dvojnásobne, pri stredne závažnom poškodení desaťnásobne (pozri časť 4.2). Skúsenosti sú len obmedzené, nie sú k dispozícii údaje pri dávkach vyšších ako 50 mg.

Amisulprid je dialyzovateľný veľmi málo.

### Starší pacienti

Obmedzené údaje u starších pacientov (> 65 rokov) ukázali 10 – 30 % nárast C<sub>max</sub>, T<sub>1/2</sub> a AUC po podaní perorálnej dávky 50 mg. Nie sú k dispozícii údaje po opakovanom podaní.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Po celkovom zhodnotení ukončených štúdií bezpečnosti sa ukazuje, že AKTIPROL nemá všeobecné orgánovo špecifické, teratogénne, mutagénne či karcinogénne riziká. Zmeny pozorované u laboratórnych potkanov a psov pri dávkach nižších nemajú zreteľnú toxikologickú významnosť buď v dôsledku farmakologického účinku, alebo za uvedených podmienok. V porovnaní s maximálnou odporúčanou dávkou u ľudí, maximálne tolerované dávky sú 2- až 7-krát vyššie u potkanov (200 mg/kg/deň) a u psov (120 mg/kg/deň) pokiaľ ide o AUC. Žiadny karcinogénny účinok, možný u ľudí, sa nevyskytol u myši (do dávky 120 mg/kg/deň) a u potkanov (do dávky 120 mg/kg/deň), čo zodpovedá u potkanov 1,5 násobku a 4,5 násobku očakávaného AUC u ľudí.

Reproduktívne štúdie uskutočnené na potkanoch, králikoch a myšiach nedokázali žiadny teratogénny potenciál.

V štúdiách na zvieratách mal amisulprid účinok na rast a vývoj plodu v dávkach zodpovedajúcich ekvivalentnej dávke pre človeka 2000 mg/deň a viac pre 50 kg pacienta. Nebol zistený žiadny dôkaz o teratogénnom potenciáli amisulpridu. Štúdie vplyvu amisulpridu na správanie potomkov neboli vykonané.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

monohydrát laktózy

sodná soľ karboxymetylškrobu typ A

hypromelóza 2910/5

mikrokryštalická celulóza PH-101

stearát horečnatý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PE/PVDC-Alu blister alebo PVC/PVDC-Alu blister, papierová škatuľka

Veľkosť balenia: 30, 60 a 90 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

#### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos street, 3011 Limassol, Cyprus

#### **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

AKTIPROL 200 mg tablety: 68/0273/15-S

AKTIPROL 400 mg tablety: 68/0274/15-S

#### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22.07.2015

#### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2021