

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AKTIPROL 50 mg tablety

AKTIPROL 200 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

AKTIPROL 50 mg tablety: Jedna tableta obsahuje 50 mg amisulpridu.

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

#### Pomocná látka se známým účinkem:

AKTIPROL 50 mg tablety: Jedna tableta obsahuje 25 mg monohydrátu laktosy.

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

AKTIPROL 50 mg tablety: bílé, kulaté, ploché tablety o průměru 7 mm

AKTIPROL 200 mg tablety: bílé, kulaté, ploché tablety s půlicí rýhou na jedné straně, o průměru 11,5 mm. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

AKTIPROL je indikován k léčbě akutní i chronické schizofrenie s:

- pozitivními symptomy (jako jsou bludy, halucinace, poruchy myšlení, hostilita a podezřívavost)
- negativními symptomy (jako jsou oploštělá afektivita, emoční a sociální stažení)

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

U akutních psychotických epizod je doporučena perorální dávka v rozmezí 400–800 mg/den. V individuálních případech lze dávku zvýšit na 1 200 mg/den. Dávky nad 1 200 mg/den nebyly z hlediska bezpečnosti dostatečně hodnoceny, a proto nemají být podávány. Při zahájení léčby přípravkem AKTIPROL se nevyžaduje specifická titrace dávky. Dávky mají být upraveny dle individuální odpovědi.

U pacientů se smíšenými pozitivními a negativními symptomy mají být dávky upraveny tak, aby se dosáhlo kontroly pozitivních symptomů.

Udržovací léčba má být nastavena individuálně na nejnižší účinné dávce.

Pro pacienty s převážně negativními symptomy jsou doporučeny perorální dávky mezi 50 mg a 300 mg denně. Dávky mají být přizpůsobeny individuálně.

AKTIPROL může být podáván jednou denně při perorální dávce do 400 mg. Vyšší dávky než 400 mg denně mají být rozděleny do několika dávek.

#### Starší pacienti

Bezpečnost amisulpridu byla zkoumána u omezeného počtu starších pacientů. Amisulprid má být podáván se zvýšenou opatrností pro možné riziko hypotenze a sedace. Kvůli snížené funkci ledvin může být zapotřebí snížit dávku.

#### Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost amisulpridu nebyla u pacientů mezi pubertou a 18 lety stanovena. Jsou k dispozici pouze omezené údaje o použití u dospívajících se schizofrenií. Proto se použití amisulpridu u pacientů mezi pubertou a 18 lety nedoporučuje. U dětí před pubertou je použití amisulpridu kontraindikováno, neboť jeho bezpečnost dosud nebyla stanovena (viz bod 4.3).

#### Renální insuficience

Amisulprid se vylučuje ledvinami. V případě renální insuficience má být dávka redukována na polovinu u pacientů s clearance kreatininu (CRCL) mezi 0,5–1,0 ml/s (30–60 ml/min) a na třetinu u pacientů s CRCL mezi 0,2–0,6 ml/s (10–30 ml/min). Vzhledem k tomu, že u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CRCL < 0,2 ml/s (10 ml/min)) nejsou žádné zkušenosti, doporučuje se u nich dbát zvýšené opatrnosti (viz bod 4.4).

#### Jaterní insuficience

Vzhledem ke slabé metabolizaci amisulpridu v játrech nemusí být dávka redukována.

#### Způsob podání

Perorální podání.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Prolaktin-dependentní nádorové onemocnění (např. hypofyzární prolaktinom či nádorové onemocnění prsu) (viz body 4.4. a 4.8)
- Feochromocytom
- Děti před pubertou (viz bod 4.2)
- Vrozené prodloužení QT intervalu
- Kojení (viz bod 4.6)
- Současná léčba levodopou (viz bod 4.5)
- Současná léčba s léky, které mohou prodlužovat QT interval
- Souběžná léčba následujícími léky, které mohou indukovat torsade de pointes:
  - antiarytmika třídy Ia, jako je například chinidin a disopyramid
  - antiarytmika třídy III jako je amiodaron a sotalol
  - další léky jako bepridil, cisaprid, sultoprid, thioridazin, methadon, erythromycin (i.v.), vinkamin (i.v.), halofantrin, pentamidin, sparfloxacin (viz bod 4.5)

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

### Neuroleptický maligní syndrom

Stejně jako u ostatních neuroleptik se může objevit neuroleptický maligní syndrom, který je potenciálně fatální komplikací, charakterizovanou hypertermií, svalovou rigiditou, vegetativní nestabilitou, poruchou vědomí, rhabdomyolýzou a zvýšenou hladinou kreatinfosfokinázy (CPK). Pokud se u pacienta objeví známky a symptomy neuroleptického maligního syndromu nebo nevysvětlitelná hypertermie, především při vyšších denních dávkách, má být přerušeno podávání všech antipsychotik včetně amisulpridu. Rhabdomyolýza byla pozorována také u pacientů bez neuroleptického maligního syndromu.

### Parkinsonova nemoc

Stejně jako u jiných antidopaminergních látek je třeba dbát zvýšené opatrnosti i při předepisování přípravku AKTIPROL pacientům s Parkinsonovou nemocí, protože může dojít k jejímu zhoršení. Přípravek AKTIPROL má být použit pouze v případě, že je neuroleptická léčba nevyhnutelná.

### Prodloužení QT intervalu

Amisulprid způsobuje prodloužení QT intervalu v závislosti na dávce (viz bod 4.8). Tento účinek je známý tím, že potencuje riziko vážných komorových arytmií, jako je torsade de pointes. Před léčbou a dále dle klinického stavu pacienta, je doporučeno sledování všech faktorů, které mohou zvýšit riziko vzniku závažných poruch rytmu, jako například:

- bradykardie s frekvencí méně než 55 tepů/min
- nerovnováha elektrolytů, zvláště hypokalemie
- vrozené prodloužení QT intervalu
- probíhající léčba přípravky, které mohou vyvolat významnou bradykardii (< 55 tepů/min), hypokalemii, zpomalené intrakardiální vedení nebo prodloužení QT intervalu (viz bod 4.5)

### Cévní mozková příhoda

V randomizovaných klinických studiích kontrolovaných placebem prováděných u starších pacientů s demencí a léčených určitými atypickými antipsychotiky byl pozorován trojnásobný nárůst rizika cévní mozkové příhody. Mechanismus zvýšení tohoto rizika není znám. Nelze vyloučit zvýšené riziko spojené s jinými antipsychotiky nebo s jinou populací pacientů. Amisulprid má 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. Analýzy 17 placebem kontrolovaných studií (modální délka 10 týdnů) s pacienty převážně léčenými atypickými antipsychotiky ukázala 1,6 až 1,7násobné riziko úmrtí u těchto pacientů v porovnání s pacienty léčenými placebem. Míra úmrtí v průběhu typické 10týdenní kontrolované studie byla přibližně 4,5 % u pacientů léčených atypickými antipsychotiky ve srovnání s mírou asi 2,6 % ve skupině s placebem. Ačkoliv příčiny úmrtí v klinických studiích s atypickými antipsychotiky byly různé, většina úmrtí se zdála být buď původu kardiovaskulárního (např. srdeční selhání, náhlá smrt) nebo infekčního (např. pneumonie). Observační studie naznačují, že stejně jako u atypických antipsychotik, i léčba běžnými antipsychotiky může zvýšit mortalitu.

Není jasné, jaký rozsah zvýšené úmrtnosti zjištěné v observačních studiích, lze přičíst antipsychotickým látkám v porovnání s ostatními charakteristikami pacientů.

Amisulprid není schválen pro léčbu pacientů s poruchami chování související s demencí.

### 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, mají být před i během léčby přípravkem AKTIPROL tyto rizikové faktory rozpoznány a následně mají být provedena preventivní opatření.

### 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 mají být v průběhu terapie amisulpridem pečlivě sledováni.

### Benigní nádor 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 nádoru hypofýzy (poruchy zorného pole a bolesti hlavy), má být provedeno vyšetření hypofýzy. Pokud se nádor hypofýzy potvrdí, léčba amisulpridem má být ukončena (viz bod 4.3).

### Hyperglykemie

U pacientů léčených některými atypickými antipsychotiky, včetně amisulpridu byla hlášena hyperglykemie. Proto se má u pacientů s potvrzenou diagnózou diabetu mellitu nebo s rizikovými faktory pro diabetes, u kterých byla zahájena léčba amisulpridem, pravidelně monitorovat glykemie.

### Epilepsie

Amisulprid může snižovat křečový práh. Proto mají být pacienti s epilepsií v anamnéze během terapie přípravkem AKTIPROL pečlivě sledováni.

### Renální insuficience

Amisulprid je vylučován ledvinami. V případě renální insuficience má být dávka snížena nebo se má předepsat intermitentní léčba (viz bod 4.2).

### Starší pacienti

U starších pacientů má být amisulprid, stejně jako ostatní neuroleptika, používán se zvýšenou opatrností kvůli možnému riziku hypotenze a sedace. Snížení dávky může být rovněž nutné, kvůli renální insuficienci.

### Příznaky z vysazení

Po náhlém přerušení podávání vysokých terapeutických dávek antipsychotik byly popsány akutní příznaky z vysazení, jako je nauzea, zvracení a nespavost. Při užívání amisulpridu může též dojít k recidivě psychotických symptomů a objevily se poruchy projevující se jako mimovolní pohyby (jako je akatizie, dystonie a dyskineze). Proto je žádoucí postupné vysazování amisulpridu.

### Hepatotoxicita

Při užívání amisulpridu byla hlášena závažná jaterní toxicita. Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě hlásili lékaři příznaky jako je astenie, anorexie, nauzea, zvracení, bolest břicha nebo ikterus. Vyšetření, včetně klinického vyšetření a biologického hodnocení jaterních funkcí má být okamžitě provedeno (viz bod 4.8).

### Leukopenie, neutropenie a agranulocytóza

Leukopenie, neutropenie a agranulocytóza byly hlášeny při užívání antipsychotik, včetně amisulpridu. Nevysvětlitelné infekce nebo horečka mohou znamenat krevní dyskrázii (viz bod 4.8) a vyžadují okamžité hematologické vyšetření.

### Laktóza

Tento přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

### Sodík

Tento 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

Léčivé přípravky, které mohou indukovat torsade de pointes nebo prodloužit QT interval (viz body 4.4 a 4.3):

- antiarytmika třídy Ia, jako je chinidin a disopyramid.
- antiarytmika třídy III jako je amiodaron a sotalol.
- další léky jako bepridil, cisaprid, sultoprid, thioridazin, methadon, erythromycin (i.v.), vinkamin (i.v.), halofantrin, pentamidin, sparfloxacin (viz bod 4.3).

Levodopa: reciproční antagonismus účinků mezi levodopou a neuroleptiky.

Amisulprid může rušit účinek agonistů dopaminu (např. bromokriptin, ropinirol).

### Nedoporučené kombinace

Amisulprid může zesilovat působení alkoholu na centrální nervovou soustavu.

Léčivé přípravky, které zvyšují riziko vzniku torsade de pointes nebo mohou prodloužit QT interval:

- Přípravky, které mohou způsobit bradykardii, včetně betablokátorů, antagonistů vápníku, které indukují bradykardii, jako jsou diltiazem, verapamil, klonidin, guanfacin a digoxin.
- Přípravky, které indukují nerovnováhu elektrolytů: hypokalemická diuretika, stimulační laxativa, amfotericin B (i.v.), glukokortikoidy a tetrakosaktidy. Hypokalemie má být upravena.
- Antipsychotika jako je pimozid a haloperidol, imipraminová antidepresiva, lithium.

### Kombinace, které je třeba vzít v úvahu

Látky s tlumivým účinkem na CNS včetně narkotik, analgetik, sedativních H<sub>1</sub> antihistaminik, barbiturátů, benzodiazepinů a ostatních anxiolytik, klonidinu a jeho derivátů.

Antihypertenziva a ostatní látky snižující krevní tlak.

Současná léčba amisulpridu s klozapinem může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím amisulpridu.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

K dispozici jsou velmi omezená klinická data o podání amisulpridu během těhotenství. Bezpečnost amisulpridu během těhotenství u člověka nebyla dosud stanovena.

Amisulprid prochází placentou.

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

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

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni vlivu antipsychotik (včetně amisulpridu), 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. Proto mají být novorozenci 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 být rozhodnuto, 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**

I v doporučených dávkách může amisulprid způsobit ospalost a rozmazané vidění a narušit tak schopnost řídit vozidla nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence výskytu následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Méně časté	Leukopenie, neutropenie (viz bod 4.4)
	Vzácné	Agranulocytóza (viz bod 4.4)
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Méně časté	Alergické reakce
<i>Endokrinní poruchy</i>	Časté	Hyperprolaktinemie, galaktorea, amenorea, gynekomastie, bolest prsou, erektilní dysfunkce
	Vzácné	Benigní nádor hypofýzy, jako je prolaktinom (viz body 4.3 and 4.4)
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Méně časté	Hyperglykemie (viz bod 4.4), hypertriacylglycerolemie, hypercholesterolemie
	Vzácné	Hyponatremie, syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Časté	Insomnie, úzkost, agitovanost, poruchy orgasmu
	Méně časté	Zmatenost
<i>Poruchy nervového systému</i>	Velmi časté	Extrapyramidové příznaky: třes, rigidita, hypokineze, hypersalivace, akatizie, dyskineze

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
	Časté	Somnolence, může se objevit akutní dystonie (spastická tortikolis, okulogyrické krize, trismus), která je reverzibilní při podání antiparkinsonik bez přerušování podávání amisulpridu.
	Méně časté	Záchvaty, 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.
	Vzácné	Neuroleptický maligní syndrom, který je potenciálně fatální komplikací (viz bod 4.4)
	Není známo	Syndrom neklidných nohou
<i>Poruchy oka</i>	Časté	Rozmazané vidění (viz bod 4.7)
<i>Srdeční poruchy</i>	Méně časté	Bradykardie
	Vzácné	Prodloužení QT intervalu, komorové arytmie jako torsade de pointes, komorová tachykardie, komorová fibrilace, srdeční zástava, náhlá smrt (viz bod 4.4)
<i>Cévní poruchy</i>	Časté	Hypotenze
	Méně časté	Hypertenze
	Vzácné	Žilní tromboembolismus, včetně plicní embolie někdy fatální, a hluboká žilní trombóza (viz bod 4.4)
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Méně časté	Nazální kongesce, aspirační pneumonie (zejména v kombinaci s jinými antipsychotiky a léčivými působícími tlumivě na CNS)
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Časté	Zácpa, nauzea, zvracení, sucho v ústech
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Méně časté	Hepatocelulární poškození
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Vzácné	Angioedém, kopřivka
	Není známo	Fotosenzitivní reakce
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Méně časté	Osteopenie, osteoporóza
	Není známo	Rhabdomyolýza
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Méně časté	Retence moči
<i>Stavy spojené s těhotenstvím, šestineděním a perinatálním obdobím</i>	Není známo	Syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)
<i>Vyšetření</i>	Časté	Zvýšení tělesné hmotnosti
	Méně časté	Zvýšení jaterních enzymů, zejména transamináz
	Není známo	Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	Není známo	Pády jako následek nežádoucích účinků, které sníží rovnováhu

#### 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 prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

#### **4.9 Předávkování**

Zkušenosti s předávkováním amisulpridem jsou omezené.

##### Symptomy

Bylo hlášeno pouze zvýraznění známých farmakologických účinků léku, jako jsou ospalost a sedace, kóma, hypotenze a extrapyramidové symptomy. Fatální následky byly hlášeny hlavně v kombinaci s dalšími psychotropními látkami.

##### Léčebná opatření

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

Neexistuje specifické antidotum amisulpridu.

Proto je doporučeno zahájení vhodných podpurných opatření: monitorování životních funkcí a nepřetržité monitorování srdeční činnosti (riziko prodloužení QT intervalu) až do úplné úpravy stavu pacienta.

V případě závažné extrapyramidové symptomatologie mají být podány anticholinergní látky.

U pacientů, u kterých je podezření na předávkování, je třeba monitorovat EKG.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptika, antipsychotika, benzamidy

ATC kód: N05AL05

Amisulprid se selektivně váže s vysokou afinitou na lidské dopaminergní receptorové subtypy D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>, zatímco nevykazuje afinitu k receptorovým subtypům D<sub>1</sub>, D<sub>4</sub> a D<sub>5</sub>.

Na rozdíl od klasických a atypických neuroleptik, amisulprid nemá žádnou afinitu k serotoninovým, adrenergním, H1 histaminovým a cholinergním receptorům. Kromě toho se amisulprid neváže na sigma receptory.

Ve studiích prováděných na zvířatech, amisulprid ve vysokých dávkách blokuje post-synaptické D<sub>2</sub> receptory lokalizované v limbickém systému, především ve striatu. Na rozdíl od klasických neuroleptik nenavozuje katalepsii a nedochází k vývoji hypersensitivity k D<sub>2</sub> dopaminovým receptorům při opakovaném užívání. V nízkých dávkách blokuje přednostně presynaptické D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptory, což vyvolá uvolnění dopaminu odpovídající za dezinhibiční efekt.

Tento atypický farmakologický profil může vysvětlovat antipsychotický účinek amisulpridu při vyšších dávkách v důsledku blokady postsynaptických dopaminových receptorů a jeho účinek na negativní symptomy při nižších dávkách blokádou presynaptických dopaminových receptorů. Snížený výskyt vedlejších extrapyramidových symptomů může být v důsledku aktivity přednostně v limbické oblasti.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

U člověka jsou dva absorpční vrcholy amisulpridu: první je dosažen rychle – 1 hodinu po dávce, a druhý mezi 3. a 4. hodinou po podání. Odpovídající plazmatické koncentrace jsou  $39 \pm 3$  ng/ml a  $54 \pm 4$  ng/ml po dávce 50 mg.

### Distribuce

Distribuční objem je 5,8 l/kg. Vazba na plazmatické bílkoviny je nízká (16%). Nejsou známy lékové interakce.

Absolutní biologická dostupnost je 48%.

### Biotransformace

Amisulprid je slabě metabolizován: detekovány byly dva inaktivní metabolity představující přibližně 4 % dávky. U amisulpridu nedochází ke kumulaci a jeho farmakokinetika je po opakovaném podání nezměněna.

### Eliminace

Poločas eliminace amisulpridu je přibližně 12 hodin po perorálním podání. Amisulprid je vylučován nezměněn močí. Po intravenózním podání je 50 % látky vyloučeno močí, z toho 90 % je vyloučeno během 24 hodin. Renální clearance je 20 l/hod nebo 330 ml/min.

Strava bohatá na sacharidy (obsahující 68 % tekutin) významně snižuje hodnoty AUC, T<sub>max</sub> a C<sub>max</sub> amisulpridu, ale nebyly pozorovány žádné změny po hodně tučném jídle. Význam těchto nálezů však v běžné klinické praxi není znám.

### Jaterní insuficience

Vzhledem k nízké metabolizaci přípravku v játrech není nutné redukovat dávku u pacientů s jaterní insuficiencí.

### Renální insuficience

Poločas eliminace zůstává u pacientů s renální insuficiencí nezměněn, ale systémová clearance je snížena faktorem 2,5 až 3. AUC amisulpridu u lehké poruchy funkce ledvin byla zvýšena na dvojnásobek a téměř na desetinásobek u středně těžké poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2). Zkušenosti jsou však omezené a nejsou k dispozici údaje při dávkách vyšších než 50 mg.

Amisulprid je dialyzovatelný velmi slabě.

## Starší pacienti

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

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Po celkovém zhodnocení ukončených studií bezpečnosti se ukazuje, že amisulprid nemá obecná, orgánově specifická, teratogenní, mutagenní či kancerogenní rizika. Změny pozorované při dávkách pod maximální tolerovanou dávkou u potkanů a psů měly stejný farmakologický účinek a neprokazovaly významnější toxický účinek za těchto podmínek. V porovnání s maximální doporučenou dávkou u člověka jsou maximální tolerované dávky u potkanů 2× vyšší (200 mg/kg/den) a 7× vyšší u psa (120 mg/kg/den) vztaženo na AUC. Žádné kancerogenní riziko, relevantní pro člověka, nebylo zjištěno u myši (do 120 mg/kg/den) a u potkanů (do 240 mg/kg/den), což odpovídá u potkana 1,5–4,5× vyšší AUC, než je předpokládána u člověka.

Reprodukční studie provedené u potkanů, králíků a myši neprokázaly žádný teratogenní potenciál.

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**

Monohydrát laktosy

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Hypromelosa 2910/5

Granulovaná mikrokrytalická celulóza

Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVDC-Al blistr, krabička

Velikost balení: 30, 60 nebo 90 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**

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Kypr

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

AKTIPROL 50 mg tablety: 68/311/15-C

AKTIPROL 200 mg tablety: 68/312/15-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 1. 7. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 12. 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

29. 10. 2025