

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aktiprol 200 mg comprimate  
Aktiprol 400 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Aktiprol 200 mg comprimate: fiecare comprimat conține amisulpridă 200 mg.  
Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 100 mg.

Aktiprol 400 mg comprimate: fiecare comprimat conține amisulpridă 400 mg.  
Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Aktiprol 200 mg comprimate:  
Comprimate de culoare albă, rotunde, plate, cu o linie mediană pe una dintre fețe și diametrul de 11,5 mm. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în părți egale.

Aktiprol 400 mg comprimate:  
Comprimate de culoare albă, biconvexe, în formă de capsulă, cu o linie mediană pe ambele fețe și dimensiunile de 19 x10 mm. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în părți egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Aktiprol este indicat pentru tratamentul tulburărilor schizofrenice acute și cronice:  
- simptome pozitive cu iluzii, halucinații, tulburări de gândire, ostilitate, suspiciune.  
- simptome negative primare (sindrom deficitar) cu aplatizare afectivă, izolare emoțională și socială.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

În cazul episoadelor psihotice acute, sunt recomandate doze orale între 400 mg pe zi și 800 mg pe zi. În cazuri individuale, doza zilnică poate fi crescută până la 1200 mg pe zi. Dozele mai mari de 1200 mg pe zi nu au fost evaluate suficient din punct de vedere al siguranței și, ca urmare, nu trebuie utilizate.

La inițierea tratamentului cu Aktiprol nu este necesară ajustarea specifică a dozei. Dozele trebuie ajustate individual.

Pentru pacienții cu simptome mixte pozitive și negative, dozele trebuie ajustate pentru a se obține un control optim al simptomelor pozitive.

Tratamentul de întreținere trebuie stabilit individual, utilizând doza minimă efecace.

Pentru pacienții la care sunt predominante simptomele negative, sunt recomandate doze orale între 50 mg pe zi și 300 mg pe zi. Dozele trebuie adaptate individual.

Aktiprol poate fi administrat oral o dată pe zi, ca doză unică de până la 400 mg. Dozele mai mari de 400 mg pe zi trebuie administrate în mai multe prize.

Trebuie utilizată doza minimă efecace.

#### *Vârstnici*

Siguranța amisulpridei a fost evaluată la un număr mic de pacienți vârstnici. Amisulprida trebuie utilizată cu precauție datorită riscului posibil de hipotensiune arterială și sedare. Poate fi necesară o scădere a dozei în caz de insuficiență renală.

#### *Copii și adolescenți*

Eficacitatea și siguranța administrării amisulpridei la pacienți cu vârsta cuprinsă între pubertate și 18 ani nu au fost stabilite. Există numai date limitate cu privire la utilizarea amisulpridei la adolescenți cu schizofrenie. De aceea, utilizarea amisulpridei nu este recomandată pacienților cu vârsta cuprinsă între pubertate și 18 ani; amisulprida este contraindicată la copiii care nu au ajuns la vârsta pubertății, întrucât siguranța administrării nu a fost stabilită la această grupă de vârstă (vezi pct. 4.3).

#### *Insuficiența renală*

Amisulprida se elimină pe cale renală. În insuficiența renală, doza trebuie redusă la jumătate pentru pacienții cu clearance-ul creatininei ( $Cl_{CR}$ ) între 30 și 60 ml/min și la o treime pentru pacienții cu  $Cl_{CR}$  între 10 și 30 ml/min. Deoarece nu există experiență privind pacienții cu insuficiență renală severă ( $Cl_{CR} < 10$  ml/min), amisulprida este contraindicată la acești pacienți (vezi pct. 4.3).

#### *Insuficiența hepatică*

Deoarece amisulprida este metabolizată în proporție mică, nu este necesară scăderea dozei.

#### Mod de administrare

Pentru administrare orală.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Tumori concomitente dependente de prolactină (de exemplu, prolactinomul glandei hipofizare sau neoplasmul mamar)
- Feocromocitom

- Copii până la vârsta pubertății (vezi secțiunea 4.2)
- Prolungirea congenitală a intervalului QT
- Alăptare
- Tratament concomitent cu levodopa (vezi pct. 4.5)
- Tratament concomitent cu medicamente care pot induce aritmii grave (prolungirea intervalului QT, torsada vârfurilor):
  - medicamente antiaritmice Clasa Ia, cum sunt chinidina, disopiramida.
  - medicamente antiaritmice Clasa III, cum sunt amiodarona, sotalolul.
  - alte medicamente cum sunt bepridil, cisapridă, sultopridă, tioridazină, metadonă, eritromicină administrată intravenos, vincamină administrată intravenos, halofantrină, pentamidină, sparfloxacină (vezi pct. 4.5).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Sindrom neuroleptic malign

Similar altor neuroleptice, poate apărea sindrom neuroleptic malign, o complicație potențial letală, caracterizat prin hipertermie, rigiditate musculară, instabilitatea vegetativă, alterarea stării de conștiență și creșterea creatinfosfokinazei (CPK). În caz de apariție a hipertermiei, în special în cazul dozelor zilnice mari, trebuie întrerupte toate substanțele active antipsihotice, inclusiv Aktiprol.

##### Hiperglicemie

S-a raportat apariția hiperglicemiei asociată cu tratamentul cu antipsihotice (inclusiv amisulpridă). Prin urmare, la pacienții care suferă de diabet zaharat sau la pacienții cu risc crescut de diabet zaharat, trebuie monitorizată regulat valoarea glicemiei în timpul tratamentului cu amisulpridă.

##### Insuficiență renală

Aktiprol este eliminat pe cale renală. În cazuri de insuficiență renală, doza zilnică trebuie scăzută (vezi pct. 4.2).

##### Epilepsie

Aktiprol poate scădea pragul convulsivant. Ca urmare, pacienții cu antecedente de epilepsie trebuie monitorizați îndeaproape pe parcursul terapiei cu Aktiprol.

##### Vârstnici

La pacienții vârstnici, Aktiprol, similar altor neuroleptice, trebuie utilizat cu precauție, datorită riscului posibil de hipotensiune arterială sau sedare. Poate fi, de asemenea, necesară o reducere a dozei, datorită insuficienței renale.

##### Boală Parkinson

Similar altor medicamente antidopaminergice, prescrierea de Aktiprol la pacienții cu boală Parkinson trebuie făcută cu prudență, deoarece poate determina agravarea bolii. Amisulprida trebuie utilizată numai dacă tratamentul neuroleptic nu poate fi evitat.

##### Întreruperea

Simptomele acute de întrerupere, incluzând greață, vărsături și insomnia, au fost descrise rar după întreruperea bruscă a dozelor mari de medicamente antipsihotice. Se poate produce, de asemenea, recurența simptomelor psihotice și a fost raportată apariția tulburărilor cu mișcări involuntare (cum sunt acatizie, distonie și dischinezie). Prin urmare, se recomandă întreruperea treptată a tratamentului cu amisulpridă.

##### Prolungirea intervalului QT

Amisulprida trebuie prescrisă cu precauție la pacienți cu boli cardiovasculare cunoscute sau cu antecedente familiale de QT prelungit, iar utilizarea concomitentă cu neuroleptice trebuie evitată. Amisulprida induce o prelungire a intervalului QT, în funcție de doza administrată (vezi pct. 4.8). Este cunoscut faptul că acest efect poate potența riscul producerii de aritmii ventriculare grave, cum este torsada vârfurilor. Înaintea oricărei administrări și dacă starea clinică a pacientului o permite, se recomandă excluderea următorilor factori, care ar putea favoriza apariția acestei tulburări de ritm:

- tulburări cardiace anterioare
- bradicardie, mai puțin de 55 de bătăi pe minut (bpm)
- tulburări electrolitice, în special hipokaliemie, hipomagneziemie, hipocalcemie
- prelungire congenitală a intervalului QT
- tratament în curs cu medicamente care pot produce bradicardie pronunțată (< 55 bpm), hipokaliemie, scădere a conducerii intracardiace sau prelungire a intervalului QT (vezi pct. 4.5).

#### Accident vascular cerebral (AVC)

În studiile clinice randomizate, placebo controlate, la pacienții vârstnici cu demență tratați cu antipsihotice atipice, a fost observată o creștere de trei ori a riscului de producere a evenimentelor adverse cerebrovasculare. Mecanismul acestei creșteri a riscului este necunoscut. Nu este exclus ca acest efect să se producă și în cazul altor antipsihotice sau la alte grupe de pacienți. Ca urmare, Aktiprol trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu risc de producere a accidentelor vasculare cerebrale.

#### Pacienți vârstnici cu demență

Pacienții vârstnici cu psihoză asociată demenței tratați cu medicamente antipsihotice prezintă un risc crescut de deces. Analiza a 17 studii clinice controlate cu placebo (cu durata de 10 săptămâni) în care au fost incluși pacienți tratați cu medicamente antipsihotice atipice a arătat un risc crescut de deces la acești pacienți de 1,6-1,7 ori. În cursul unui studiu clinic controlat cu durata de 10 săptămâni, rata de deces la pacienții tratați a fost de aproximativ 4,5% comparativ cu rata de aproximativ 2,6% în grupul pacienților la care s-a administrat placebo. Deși cauzele deceselor înregistrate în studiile clinice cu antipsihotice atipice au fost variate, cele mai multe decese au fost de natură cardiovasculară (de exemplu, insuficiență cardiacă, moarte subită) sau infecțioasă (de exemplu, pneumonie). Studiile observaționale sugerează că, similar altor medicamente antipsihotice atipice, tratamentul cu medicamente antipsihotice convenționale poate duce la creșterea mortalității.

În ce măsură constatarea mortalității crescute în studiile observaționale poate fi atribuită medicamentelor antipsihotice și nu altor cauze este neclară.

Aktiprol nu este autorizat pentru tratamentul tulburărilor de comportament legate de demență.

#### Risc de apariție a tromboembolismului venos (TEV)

Cazuri de apariție a tromboembolismului venos (TEV) au fost raportate la administrarea de medicamentele antipsihotice. Deoarece pacienții tratați cu medicamente antipsihotice prezintă adesea factori dobândiți de tromboembolism venos (TEV), toți factorii de risc posibili trebuie identificați înainte sau în timpul tratamentului cu Aktiprol și trebuie luate măsuri de precauție.

#### Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză

La administrarea medicamentelor antipsihotice, inclusiv amisulpridă, au fost raportate leucopenie, neutropenie și agranulocitoză. Infecțiile și febra inexplicabile pot fi dovezi ale unor discrazii sanguine (vezi pct. 4.8) și necesită investigații hematologice imediate.

#### Cancer mamar

Amisulprida poate crește prolactinemia și, ca urmare, sunt necesare măsuri de precauție. Pacienții cu antecedente de cancer la sân sau antecedente heredocolaterale de cancer la sân trebuie monitorizați îndeaproape în timpul tratamentului cu amisulpridă.

### Tumoră hipofizară benignă

Amisulprida poate crește prolactinemia. În timpul terapiei cu amisulpridă, au fost observate cazuri de tumori hipofizare benigne, cum ar fi prolactinomul (vezi pct. 4.8). În cazul unor valori foarte mari ale prolactinemiei sau în cazul unor semne clinice de tumoră hipofizară (cum ar fi defect de câmp vizual și cefalee), trebuie efectuate investigații imagistice ale hipofizei. Dacă se confirmă diagnosticul de tumoră hipofizară, tratamentul cu amisulpridă trebuie oprit (vezi pct. 4.3).

### Toxicitate hepatică

La utilizarea amisulpridei a fost raportată toxicitate hepatică severă. Pacienții trebuie instruiți să raporteze imediat medicului semne precum: astenie, anorexie, greață, vărsături, dureri abdominale sau icter. Investigațiile, inclusiv examenul clinic și evaluarea biologică a funcției hepatice, trebuie efectuate imediat (vezi pct. 4.8).

### Lactoză

Medicamentul conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### *Administrări concomitente contraindicate:*

Levodopa: antagonism reciproc al efectelor între levodopa și neuroleptice.

Amisulprida poate inhiba efectul agoniștilor dopaminergici (de exemplu, bromocriptină, ropinirolă).

Amisulprida nu trebuie administrată concomitent cu medicamente care pot induce aritmii cardiace grave (torsada vârfurilor) (vezi pct. 4.3):

- antiaritmice din clasa Ia, cum sunt chinidină, hidrochinidină, disopiramidă, procainamidă;
- antiaritmice din clasa III, cum sunt amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă;
- alte medicamente, cum sunt bepridil, cisapridă, sultopridă, tioridazină, metadonă, eritromicină i.v., vincamină i.v., halofantrină, pentamidină, sparfloxacină (vezi pct. 4.3).

### *Administrări concomitente nerecomandate:*

Amisulprida poate potența efectele centrale ale alcoolului etilic.

Medicamente care cresc riscul de producere a torsadei vârfurilor sau care pot prelungi intervalul QT:

- medicamente care induc bradicardie, incluzând beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu care induc bradicardie, cum sunt diltiazem și verapamil, clonidină, guanfacină, digoxină.
- medicamente care induc dezechilibre electrolitice: diuretice hipokaliemiante, laxative stimulante, amfotericină B i.v., glucocorticoizi și tetracosactide. Hipokaliemia trebuie corectată.
- medicamente antipsihotice, cum sunt pimozidă sau haloperidol, antidepresive imipraminice, litiu.

### *Administrări concomitente care necesită prudență*

Deprimante ale SNC, inclusiv narcotice, anestezice, analgezice, sedative antihistaminice H1, barbiturice, benzodiazepine și alte anxiolitice, clonidină și derivați.

Medicamente antihipertensive și alte tratamente hipotensive.

Se recomandă prudență la prescrierea amisulpridei concomitent cu anumite antimalarice (de exemplu meflochină) (vezi pct. 4.4).

Tratamentul concomitent cu amisulpridă și clozapină poate duce la concentrații plasmatice crescute de amisulpridă.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Sunt disponibile doar date limitate privind utilizarea amisulpridei la femeile gravide. Siguranța amisulpridei în timpul sarcinii la om nu a fost stabilită.

Amisulprida traversează placentă.

Utilizarea medicamentului nu este recomandată în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficiente, cu excepția cazului în care beneficiile justifică riscul potențial.

Nou-născuții expuși la antipsihotice (inclusiv amisulpridă) în al treilea trimestru de sarcină prezintă un risc crescut de reacții adverse, inclusiv simptome extrapiramidale și/sau de sevraj, care pot varia ca severitate și durată după naștere (vezi pct. 4.8). Au fost raportate cazuri de agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, tulburări respiratorii sau tulburări în alimentație. Ca urmare, nou-născuții trebuie să fie monitorizați cu atenție.

### Alăptarea

Amisulprida este excretată în laptele matern în cantități destul de mari, peste valoarea acceptată de 10% din doza maternă ajustată în funcție de greutate în unele cazuri, dar concentrațiile din sânge la sugari nu au fost evaluate. Nu există informații suficiente despre efectele amisulpridei la nou-născuți / sugari. Trebuie luată o decizie dacă să se întrerupă alăptarea sau să se evite terapia cu amisulpridă, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile terapiei pentru femeie.

### Fertilitatea

La animalele tratate, a fost observată o scădere a fertilității, legată de efectele farmacologice ale medicamentului (efect mediat de prolactină).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Chiar și utilizat conform recomandărilor, amisulprida poate cauza somnolență și vedere încețoșată, astfel încât capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi alterată (vezi pct. 4.8).

## **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse au fost clasificate pe grupe de frecvență utilizând următoarea convenție:

- foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ),
- frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ),
- mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ),
- rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ),
- foarte rare ( $< 1/10000$ ),
- cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Categorie de frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	leucopenie, neutropenie (vezi pct. 4.4).
	Rare	agranulocitoză (see section 4.4)
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	reacție alergică
Tulburări endocrine	Frecvente	amisulprida determină o creștere a concentrațiilor plasmatiche de prolactină, care este reversibilă după întreruperea medicamentului. Aceasta poate duce la

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Categorie de frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
		galactororee, amenoree, ginecomastie, mastodinie și disfuncție erectile.
	Rare	tumoră hipofizară benignă, cum este prolactinomul (vezi pct. 4.3 și 4.4).
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Mai puțin frecvente	hiperglicemie (vezi pct. 4.4), hipertrigliceridemie și hipercolesterolemie.
	Rare	hiponatremie, sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH).
Tulburări psihice	Frecvente	insomnie, anxietate, agitație, disfuncție orgasmică.
	Mai puțin frecvente	confuzie
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Foarte frecvente	pot apărea simptome extrapiramidale: tremor, rigiditate, hipochinezie, sialoree, acatizie, dischinezie. Aceste simptome sunt, în general, ușoare la doze optime și parțial reversibile, fără întreruperea utilizării amisulpridei după instituirea administrării medicamentelor antiparkinsoniene. Incidența simptomelor extrapiramidale, care depinde de doză, rămâne foarte scăzută în cazul tratamentului pacienților cu simptome predominant negative cu doze de 50 - 300 mg/zi.
	Frecvente	pot să apară somnolență, distonie acută (torticolis spasmodic, crize oculogire, trismus). Acestea sunt reversibile, fără întreruperea utilizării amisulpridei, după instituirea administrării medicamentelor antiparkinsoniene.
	Mai puțin frecvente	au fost raportate convulsii, diskinezie tardivă caracterizată prin mișcări ritmice, involuntare, în principal la nivelul limbii și/sau feței, în general după administrarea pe termen lung. Terapia antiparkinsoniană este inefficientă sau poate induce agravarea simptomelor.
	Rare	sindrom neuroleptic malign (vezi pct. 4.4), care este o complicație potențial letală.
	Cu frecvență necunoscută	sindromul picioarelor neliniștite
<i>Tulburări oculare</i>	Frecvente	vedere încețoșată (vezi pct. 4.7).
<i>Tulburări cardiace</i>	Mai puțin frecvente	bradicardie
	Rare	prelungire a intervalului QT, aritmii ventriculare, cum sunt torsada vârfurilor, tahicardia ventriculară, fibrilația ventriculară, stop cardiac, moarte subită (vezi pct. 4.4).
<i>Tulburări vasculare</i>	Frecvente	hipotensiune arterială
	Mai puțin frecvente	creșterea a tensiunii arteriale

Aparate, sisteme și organe	Categorie de frecvență	Reacții adverse
	Rare	tromboembolism venos, inclusiv tromboembolism pulmonar, uneori letal și tromboză venoasă profundă (vezi pct. 4.4).
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Mai puțin frecvente	congestie nazală, pneumonie de aspirație (în general în asociere cu alte antipsihotice și deprimante ale SNC).
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Frecvente	constipație, greață, vărsături, xerostomie.
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Mai puțin frecvente	afecțiuni hepatocelulare
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Rare	angioedem, urticarie.
	Cu frecvență necunoscută	reacție de fotosensibilitate
<i>Tulburări musculo-scheletice și și ale țesutului conjunctiv</i>	Mai puțin frecvente	osteopenie, osteoporoză.
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	Mai puțin frecvente	retenție urinară
<i>Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală</i>	Cu frecvență necunoscută	sindrom de abținere la nou-născut (vezi pct. 4.6)
<i>Investigații diagnostice</i>	Frecvente	creștere în greutate
	Mai puțin frecvente	creșteri ale valorilor serice ale enzimelor hepatice, în principal ale transaminazelor.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

### Simptome

Datele referitoare la supradozajul cu amisulpridă sunt limitate. Au fost raportate creșteri ale efectelor farmacologice ale medicamentului. Acestea includ somnolență, sedare, hipotensiune arterială, simptome extrapiramidale și comă. A fost raportată evoluție letală în special în cazul asocierii cu alte medicamente psihotrope.

### Tratament

În cazul supradozajului acut, trebuie luată în considerare posibilitatea administrării mai multor medicamente. Amisulprida, fiind slab dializabilă, hemodializa nu este utilă pentru eliminarea medicamentului.



Nu se cunoaște un antidot specific pentru amisulpridă. De aceea, trebuie să se instituie măsuri de susținere adecvate: supraveghere atentă a funcțiilor vitale și monitorizare cardiacă continuă (risc de prelungire a intervalului QT), care trebuie menținută până la restabilirea pacientului.

Dacă apar simptome extrapiramidale severe, trebuie să se administreze medicamente anticolinergice.

În cazul în care se suspectează supradozajul, pacienții să fie monitorizați prin ECG.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antipsihotice, benzamide, codul ATC: N05AL05.

Amisulprida se leagă selectiv cu o afinitate mare de subtipurile receptorului dopaminergic uman  $D_2/D_3$ , fiind în același timp lipsită de afinitate pentru subtipurile de receptori  $D_1$ ,  $D_4$  și  $D_5$ . Spre deosebire de neurolepticele clasice și alte neuroleptice atipice, amisulprida nu prezintă afinitate pentru receptorii serotoninergici, adrenergici, histaminergici  $H1$  și colinergici. În plus, nu se leagă de situsurile sigma. În doze mari, amisulprida blochează receptorii  $D_2$  post-sinaptici localizați în structurile limbice, de preferință din corpul striat. Spre deosebire de neurolepticele clasice, aceasta nu induce catalepsie și, în urma administrării de doze repetate, nu apare o hipersensibilizare a receptorilor dopaminergici  $D_2$ . În doze mici, amisulprida blochează preferențial receptorii pre-sinaptici  $D_2/D_3$ , producând eliberarea de dopamină responsabilă de efectele dezinhibitorii.

Acest profil farmacologic atipic poate explica eficacitatea clinică a amisulpridei, atât împotriva simptomelor pozitive, cât și a celor negative ale tulburărilor psihotice schizofrenice și tendința redusă de a produce reacții adverse extrapiramidale.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

La om, amisulprida prezintă două maxime de absorbție în urma administrării orale: unul care se atinge rapid, la o oră după administrarea dozei, și al doilea situat între 3 și 4 ore după administrare. După administrarea unei doze de 50 mg, concentrațiile plasmatice corespunzătoare sunt  $39 \pm 3$  și  $54 \pm 4$  ng/ml.

Volumul de distribuție este de 5,8 l/kg.

Deoarece legarea de proteinele plasmatice se face în proporție mică (16%), interacțiunile sunt puțin probabile.

Biodisponibilitatea absolută este de 48%.

Amisulprida este metabolizată în proporție mică: au fost identificați doi metaboliți inactivi, reprezentând aproximativ 4% din doză.

În urma administrării de doze repetate, amisulprida nu se acumulează, iar farmacocinetica rămâne nemodificată.

După administrarea orală a unei doze unice, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amisulpridei este de aproximativ 12 ore.

Amisulprida este eliminată nemodificată în urină. Cincizeci la sută din doza administrată intravenos este excretată prin urină, din care 90% se elimină în primele 24 de ore. Clearance-ul renal este de 20 l/oră sau 330 ml/min.

O masă bogată în carbohidrați (conținând lichide 68%), scade în mod semnificativ valorile ASC,  $T_{max}$  și  $C_{max}$  ale amisulpridei, dar după o masă bogată în grăsimi nu s-au observat modificări. Cu toate acestea, nu se cunoaște importanța acestor date în administrarea clinică de rutină.

### *Insuficiență hepatică*

Deoarece amisulprida este metabolizată hepatic în proporție mică, nu este necesară scăderea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

### *Insuficiență renală*

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este crescut la pacienții cu insuficiență renală, în timp ce clearance-ul sistemic este redus, cu un factor cuprins între 2,5 și 3. Aria de sub curba concentrației în funcție de timp (ASC) a amisulpridei în cazurile de insuficiență renală ușoară a crescut de două ori, iar în cazul insuficienței renale moderate de aproape zece ori. Amisulprida este foarte puțin dializabilă.

### *Vârstnici*

La subiecți vârstnici (> 65 ani), datele farmacocinetice limitate arată că pentru  $C_{max}$ ,  $T_{1/2}$  și ASC apare o creștere de 10-30%, după o singură doză orală de 50 mg. Nu sunt disponibile date după administrarea repetată.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

O reevaluare globală a studiilor de siguranță finalizate indică faptul că amisulprida este lipsită de orice risc general, cu specificitate de organ, teratogen, mutagen sau carcinogen. Modificările observate la șobolan și câine la doze sub dozele maxim tolerate sunt fie efecte farmacologice, fie sunt lipsite de semnificație toxicologică importantă în aceste condiții. Comparativ cu doza maximă recomandată la om, doza maximă tolerată la șobolan și la câine este de 2 ori mai mare (200 mg/kg și zi), respectiv de 7 ori mai mare (120 mg/kg și zi), în ceea ce privește ASC. Nu a fost identificat niciun risc carcinogen relevant pentru om, la șoarece (până la 120 mg/kg și zi) și la șobolan (până la 240 mg/kg și zi), ceea ce corespunde pentru șobolan la 1,5 – 4,5 ori ASC așteptată la om. Studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan, iepure și șoarece nu au arătat potențial teratogen.

În studiile la animale, amisulprida a determinat un efect asupra creșterii și dezvoltării fetale, la doze corespunzătoare Dozei Echivalente Umane de 2000 mg/zi și peste, pentru un pacient de 50 kg. Nu a existat nicio dovadă referitoare la un potențial teratogen al amisulpridei. Nu s-au efectuat studii asupra impactului amisulpridei asupra comportamentului puilor.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat  
Amidonglicolat de sodiu tip A  
Hipromeloză E5  
Celuloză microcristalină PH-101  
Stearat de magneziu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Comprimatele sunt ambalate în blistere din PVC-PE-PVDC/Al sau blistere din PVC- PVDC/ Al.  
Comprimatele de Aktiprol sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin 30, 60 sau 90 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medochemie Ltd.,  
1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol,  
Cipru

### **8. NUMĂRELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13270/2020/01-02-03-04-05-06

13271/2020/01-02-03-04-05-06

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare: Octombrie 2015  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2020

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2023