**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

**Aktiprol 50 mg tabletes**

**Aktiprol 100 mg tabletes**

**Aktiprol 200 mg tabletes**

**Aktiprol 400 mg tabletes**

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Aktiprol 50 mg tabletes: Katra tablete satur 50 mg amisulprīda (*Amisulpridum*).

Aktiprol 100 mg tabletes: Katra tablete satur 100 mg amisulprīda (*Amisulpridum*).

Aktiprol 200 mg tabletes: Katra tablete satur 200 mg amisulprīda (*Amisulpridum*).

Aktiprol 400 mg tabletes: Katra tablete satur 400 mg amisulprīda (*Amisulpridum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: laktozes monohidrāts.

Katra 50 mg tablete satur 25,00 mg laktozes monohidrāta.

Katra 100 mg tablete satur 50,00 mg laktozes monohidrāta.

Katra 200 mg tablete satur 100,00 mg laktozes monohidrāta.

Katra 400 mg tablete satur 200,00 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Tablete

Aktiprol 50 mg tabletes: baltas, apaļas (diametrs 7 mm), plakanas tabletes.

Aktiprol 100 mg tabletes: baltas, apaļas (diametrs 9,5 mm), plakanas tabletes ar vienā pusē iespiestu MC.

Aktiprol 200 mg tabletes: baltas, apaļas (diametrs 11,5 mm), plakanas tabletes ar dalījuma līniju vienā pusē. Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes salaušanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

Aktiprol 400 mg tabletes: baltas, abpusēji izliektas (izmērs 19 x 10 mm), kapsulas formas tabletes ar dalījuma līniju abās pusēs. Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes salaušanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Aktiprol ir indicēts akūtu un hronisku šizofrēnisku traucējumu ārstēšanai:

* ar pozitīviem simptomiem (piemēram, murgi, halucinācijas, domāšanas traucējumi, naidīgums, paranoīdi maldi);
* ar negatīviem simptomiem (piemēram, emocionāls trulums, emocionāla un sociāla atsvešināšanās).

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

Akūtu psihotisku epizožu gadījumā ieteicams lietot iekšķīgi 400 mg dienā un 800 mg dienā lielas devas. Atsevišķos gadījumos dienas devu var palielināt līdz 1200 mg dienā. Devu, kas lielākas par 1200 mg dienā, drošums nav pietiekami plaši izvērtēts, tādēļ tādas devas lietot nav ieteicams. Uzsākot ārstēšanu ar Aktiprol, īpaša devu pielāgošana nav nepieciešama. Devas jāpielāgo atbilstoši individuālajai atbildes reakcijai.

Pacientiem ar jauktiem pozitīviem un negatīviem simptomiem deva jāpielāgo, lai iegūtu optimālu pozitīvo simptomu kontroli.

Balstterapija katram pacientam jānosaka individuāli, lietojot mazāko efektīvo devu.

Pacientiem, kuriem dominē negatīvie simptomi, ieteicams lietot iekšķīgi 50 mg dienā līdz 300 mg dienā lielas devas. Deva jāpielāgo individuāli.

Aktiprol var lietot vienu reizi dienā iekšķīgi līdz pat 400 mg lielās devās, lielākas devas jālieto dalītu devu veidā.

Jālieto mazākā efektīvā deva.

*Gados vecāki pacienti*

Amisulprīda drošums pētīts ierobežotam skaitam gados vecāku pacientu. Amisulprīds jālieto īpaši piesardzīgi iespējama hipotensijas un sedācijas riska dēļ. Devas samazināšana var būt nepieciešama arī nieru mazspējas dēļ.

*Pediatriskā populācija*

Amisulprīda efektivitāte un lietošanas drošums no pubertātes vecuma līdz 18 gadu vecumam nav noteikts. Pieejamie dati par amisulprīda lietošanu pusaudžiem ar šizofrēniju ir ierobežoti. Tādēļ amisulprīda lietošana no pubertātes vecuma līdz 18 gadu vecumam nav ieteicama, bet bērniem līdz pubertātes vecumam amisulprīda lietošana ir kontrindicēta, jo tā drošums vēl nav noteikts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

*Nieru mazspēja*

Amisulprīds izdalās caur nierēm. Nieru mazspējas gadījumā pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30-60 ml/min deva jāsamazina uz pusi un pacientiem ar kreatinīna klīrensu 10-30 ml/min - līdz vienai trešdaļai. Tā kā nav pieredzes par zāļu lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 10 ml/min), šiem pacientiem zāles ieteicams lietot ļoti uzmanīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Aknu mazspēja*

Tā kā šīs zāles tiek vāji metabolizētas, devas samazināšana nav nepieciešama.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

**4.3. Kontrindikācijas**

* Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
* Vienlaikus esoši prolaktīnatkarīgi audzēji (piemēram, hipofīzes prolaktinomas vai krūts dziedzera vēzis).
* Feohromocitoma.
* Bērniem līdz pubertātes vecumam (skatīt 4.2. apakšpunktu).
* Iedzimts pagarināts QT intervāls.
* Krūts barošanas periods (skatīt 4.6. apakšpunktu)
* Kombinācijā ar levodopu (skatīt 4.5. apakšpunktu).
* Vienlaicīga zāļu, kas var pagarināt QT intervālu, lietošana.
* Vienlaicīga lietošana ar sekojošām zālēm, kas var izraisīt *torsades de pointes*:
* Ia klases antiaritmiskie līdzekļi, piemēram, hinidīns un disopiramīds;
* III klases antiaritmiskie līdzekļi, piemēram, amiodarons un sotalols;
* citas zāles, piemēram, bepridils, cisaprīds, sultoprīds, tioridazīns, metadons, intravenozi ievadāms eritromicīns, intravenozi ievadāms vinkamicīns, halofantrīns, pentamidīns, sparfloskacīns (skatīt 4.5. apakšpunktu).

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

*Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms*

Tāpat kā lietojot citus neiroleptiskos līdzekļus, var attīstīties ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms - komplikācija ar iespējamu letālu iznākumu, kam raksturīga hipertermija, muskuļu rigiditāte, autonomās nervu sistēmas nestabilitāte, apziņas traucējumi un paaugstināts KFK (kreatīnfosfokināzes) līmenis. Hipertermijas gadījumā, it īpaši lietojot lielas dienas devas, jāpārtrauc visu antipsihotisko zāļu, arī Aktiprol, lietošana.

*Hiperglikēmija*

Ziņots par hiperglikēmiju pacientiem, kuri ārstēti ar dažiem atipiskiem antipsihotiskajiem līdzekļiem, tajā skaitā amisulprīdu, tāpēc pacientiem ar noteiktu cukura diabēta diagnozi vai diabēta riska faktoriem, kuri uzsāk amisulprīda terapiju, jāveic atbilstoša glikēmijas kontrole.

*Nieru mazspēja*

Amisulprīds tiek izvadīts caur nierēm. Nieru mazspējas gadījumā jāsamazina zāļu deva, vai arī var apsvērt intermitējošu ārstēšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Epilepsija*

Amisulprīds var pazemināt krampju slieksni. Tādēļ pacienti, kuriem anamnēzē ir epilepsija, Aktiprol terapijas laikā ir rūpīgi jānovēro.

*Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem pacientiem, iespējamā hipotensijas vai sedācijas riska dēļ amisulprīds, tāpat kā citi neiroleptiskie līdzekļi, jālieto īpaši piesardzīgi. Devas samazināšana var būt nepieciešama arī nieru mazspējas dēļ.

*Parkinsona slimība*

Tāpat kā citi antidopamīnerģiskie līdzekļi, arī Aktiprol lietošana piesardzīgi jānozīmē pacientiem ar Parkinsona slimību, jo tas var pasliktināt slimības gaitu. Aktiprol drīkst lietot tikai tad, ja nav iespējams izvairīties no ārstēšanas ar neiroleptiskiem līdzekļiem.

*Zāļu lietošanas pārtraukšana*

Pēc pēkšņas antipsihotisko līdzekļu lietošanas lielās devās pārtraukšanas ir aprakstīti akūti abstinences simptomi, tajā skaitā slikta dūša, vemšana un bezmiegs. Var būt arī psihotisko simptomu atkārtošanās, un ziņots par patvaļīgu kustību traucējumu (piemēram, akatīzijas, distonijas un disknēzijas) rašanos. Tādēļ amisulprīda lietošanu ieteicams pārtraukt pakāpeniski.

*QT intervāla pagarināšanās*

Amisulprīds piesardzīgi jānozīmē pacientiem ar diagnosticētu kardiovaskulāru slimību vai QT intervāla pagarināšanos ģimenes anamnēzē, kā arī jāizvairās no vienlaicīgas neiroleptisko līdzekļu lietošanas. Amisulprīds izraisa no devas atkarīgu QT intervāla pagarināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir zināms, ka tas palielina nopietnas ventrikulāras aritmijas, piemēram, *torsades de pointes*, risku. Pirms uzsākt ārstēšanu, ja pacienta klīniskais stāvoklis to pieļauj, ieteicams novērot faktorus, kas var palielināt šo sirds ritma traucējumu rašanās risku, piemēram:

* bradikardija ar mazāk kā 55 sitieniem minūtē;
* elektrolītu līdzsvara traucējumi, it īpaši, hipokaliēmija;
* iedzimts pagarināts QT intervāls;
* tiek lietotas zāles, kas var izraisīt bradikardiju (mazāk kā 55 sitieni minūtē), hipokaliēmiju, pavājināt sirds vadīšanas spējas, vai pagarināt QT intervālu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

*Insults*

Randomizētos klīniskajos pētījumos, salīdzinot ar placebo, kas veikti gados vecākiem pacientiem ar demenci un kuri terapijā saņēmuši noteiktus atipiskos antipsihotiskos līdzekļus, novērota trīskārša cerebrovaskulāro traucējumu riska paaugstināšanās. Šīs riska palielināšanās mehānisms nav zināms. Nevar izslēgt riska palielināšanos, lietojot citus antipsihotiskos līdzekļus, vai citās pacientu populācijās. Aktiprol piesardzīgi jālieto pacientiem ar insulta riska faktoriem.

*Gados vecāki pacienti ar demenci*

Gados vecākiem pacientiem, kuriem ir ar demenci saistīta psihoze un kuri tiek ārstēti ar antipsihotiskajiem līdzekļiem, ir lielāks nāves iestāšanās risks. Septiņpadsmit placebo kontrolētu pētījumu (modālais ilgums 10 nedēļas) analīzē, galvenokārt pacientiem, kuri lietoja antipsihotiskos līdzekļus zāles, novērots 1,6 līdz 1,7 reizes lielāks nāves iestāšanās risks ar zālēm ārstētiem pacientiem nekā ar placebo ārstētiem pacientiem. Tipiska 10 nedēļas ilga kontrolēta pētījuma gaitā ar zālēm ārstētu pacientu vidū nāves gadījumu biežums bija apmēram 4,5 %, salīdzinot ar apmēram 2,6 % placebo lietotāju grupā. Lai gan klīniskajos pētījumos ar atipiskiem antipsihotiskajiem līdzekļiem nāves cēloņi bija dažādi, vairumam nāves gadījumu cēloņiem bija vai nu kardiovaskulārs (piemēram, sirds mazspēja, pēkšņa nāve), vai infekciozs (piemēram, pneimonija) raksturs. Novērošanas pētījumi liecina, ka, līdzīgi atipiskajiem antipsihotiskajiem līdzekļiem, ārstēšana ar standarta antipsihotiskajiem līdzekļiem var palielināt mirstību.

Nav skaidrs, cik lielā mērā šīs palielinātas mirstības atrades no novērošanas pētījumiem var attiecināt uz antipsihotiskajiem līdzekļiem, jo nav zināmi daži šo pacientu raksturlielumi.

Aktiprol nav reģistrēts ar demenci saistītu uzvedības traucējumu ārstēšanai.

*Vēnu trombembolija*

Saistībā ar antipsihotisko līdzekļu lietošanu aprakstīti vēnu trombembolijas (VTE) gadījumi, Tā kā ar antipsihotiskajiem līdzekļiem ārstētiem pacientiem bieži ir iegūti VTE riska faktori, pirms terapijas ar Aktiprol un tās laikā jānosaka visi iespējamie VTE riska faktori un jāveic profilaktiski pasākumi.

*Leikopēnija, neitropēnija un agranulocitoze*

Ziņots par leikopēniju, neitropēniju un agranulocitozi, lietojot antipsihotiskos līdzekļus, ieskaitot amisulprīdu. Neizskaidrojamas infekcijas vai drudzis var liecināt par asins sastāva izmaiņām (skatīt 4.8. apakšpunktu), un šajā gadījumā jāveic tūlītēja hematoloģiska izmeklēšana.

*Krūts dziedzera vēzis*

Amisulprīds var palielināt prolaktīna līmeni, tāpēc jāievēro piesardzība. Pacienti ar krūts dziedzera vēzi anamnēzē vai ģimenes anamnēzē amisulprīda terapijas laikā rūpīgi jānovēro.

*Labdabīgs hipofīzes audzējs*

Amisulprīds var paaugstināt prolaktīna līmeni. Amisulprīda terapijas laikā novēroti labdabīgi hipofīzes audzēju gadījumi, tādi kā prolaktinoma (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ļoti augsta prolaktīna līmeņa vai hipofīzes audzēja klīnisko pazīmju gadījumā (piemēram, redzes lauka defekts un galvassāpes) jāveic hipofīzes attēldiagnostika. Ja tiek apstiprināta hipofīzes audzēja diagnoze, ārstēšana ar amisulprīdu jāpārtrauc ( skatīt 4.3. apakšpunktu).

*Aknu toksicitāte*

Lietojot amisulprīdu, ziņots par smagu aknu toksicitāti. Pacientiem jānorāda nekavējoties ziņot ārstam par tādām pazīmēm kā astēnija, anoreksija, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā vai dzelte. Nekavējoties jāveic izmeklējumi, ieskaitot klīnisku izmeklējumu un bioloģisku aknu darbības izvērtējumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

*Laktoze*

Šīs zāles satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

*Kontrindicētas kombinācijas*

Levodopa: abpusējs antagonisms starp levodopas un neiroleptisko līdzekļu iedarbību.

Amisulprīds var darboties pretēji dopamīna agonistu, piemēram, bromkriptīna, ropinirola, iedarbībai.

Zāles, kas var izraisīt *torsades de pointes* vai pagarināt QT intervālu (skatīt 4.4. un 4.3. apakšpunktu):

* Ia klases antiaritmiskie līdzekļi, piemēram, hinidīns un disopiramīds;
* III klases antiaritmiskie līdzekļi, piemēram, amiodarons un sotalols;
* citas zāles, piemēram, bepridils, cisaprīds, sultoprīds, tioridazīns, metadons, intravenozi ievadāms eritromicīns, intravenozi ievadāms vinkamicīns, halofantrīns, pentamidīns, sparfloskacīns (skatīt 4.3. apakšpunktu).

*Kombinācijas, kuru lietošana nav ieteicama*

Amisulprīds var pastiprināt alkohola centrālo iedarbību.

Zāles, kas var izraisīt *torsades de pointes* vai pagarināt QT intervālu:

* zāles, kas izraisa bradikardiju, tajā skaitā bēta blokatori, bradikardiju inducējoši kalcija antagonisti, piemēram, diltiazems, verapamils, klonidīns, guafacīns un digoksīns;
* zāles, kas izraisa elektrolītu līdzsvara traucējumus: hipokaliēmiski diurētiskie līdzekļi, stimulējošie vēdera izeju veicinoši līdzekļi, intravenozi ievadāms amfotericīns B, glikokortikoīdi un tetrakosaktīdi. Jākoriģē hipokaliēmija;
* antipsihotiskie līdzekļi, piemēram, pimozīds un haloperidols, imipramīns, antidepresanti, litijs.

*Kombinācijas, kas jāņem vērā*

CNS nomācoši līdzekļi, tajā skaitā narkotiskie, pretsāpju līdzekļi, Hl prethistamīna līdzekļi ar sedatīvu iedarbību, barbiturāti, benzodiazepīni un citas zāles trauksmes ārstēšanai, klonidīns un tā atvasinājumi.

Antihipertensīvie līdzekļi un citi hipotensīvie līdzekļi.

Lietojot vienlaicīgi amisulprīdu un klozapīnu, iespējama paaugstināta amisulprīda koncentrācija plazmā.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pieejami ierobežoti dati attiecībā uz amisulprīda lietošanu grūtniecēm. Amisulprīda lietošanas drošums cilvēkam grūtniecības laikā nav noteikts.

|Amisulprīds šķērso placentas barjeru.

Šīs zāles nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras neizmanto efektīvu kontracepcijas metodi,, izņemot gadījumus, kad ieguvums atsver iespējamos riskus.

Jaundzimušajiem, kuri grūtniecības trešajā trimestrī pakļauti antipsihotisko līdzekļu (tajā skaitā amisulprīda) iedarbībai, pastāv zāļu izraisītu blakusparādību attīstības risks, ieskaitot ekstrapiramidālos un/vai atcelšanas simptomus, kuru smaguma pakāpe un saglabāšanās ilgums pēc dzemdībām var būt atšķirīgs (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir saņemti ziņojumi par uzbudinājumu, hipertoniju, hipotoniju, trīci, miegainību, respiratoro distresu vai barošanās traucējumiem. Tādēļ jaundzimušie ir rūpīgi jānovēro.

Barošana ar krūti

Amisulprīds izdalās mātes pienā diezgan lielā daudzumā− dažos gadījumos virs 10 % pieņemtās vērtības no mātes ķermeņa masai pielāgotās devas, bet koncentrācija ar krūti barotu zīdaiņu asinīs nav novērtēta. Nav pietiekamas informācijas par amisulprīda ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums par bērna barošanas ar krūti pārtraukšanu vai atturēšanos no amisulprīda terapijas jāpieņem, ņemot vērā ieguvumu no barošanas ar krūti bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Ārstētajiem dzīvniekiem novēroja auglības samazināšanos, kas saistīta ar zāļu farmakoloģisko iedarbību (prolaktīna mediētā iedarbība).

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pat lietojot kā ieteikts, amisulprīds var izraisīt miegainību un neskaidru redzi, tādēļ var būt traucētas spējas vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Nevēlamās blakusparādības sagrupētas atbilstoši sastopamības biežumam, lietojot šādu iedalījumu:

* ļoti bieži (≥1/10);
* bieži (≥1/100 līdz <1/10);
* retāk (≥1/1 000 līdz <1/100);
* reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000);
* ļoti reti (<1/10 000);
* nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Orgānu sistēmas klase* | *Sastopamības biežums* | *Nevēlamā blakusparādība* |
| *Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi* | Retāk | Leikopēnija, neitropēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu). |
| Reti | Agranulocitoze (skatīt 4.4. apakšpunktu). |
| *Imūnās sistēmas traucējumi* | Retāk | Alerģiska reakcija. |
| *Endokrīnās sistēmas traucējumi* | Bieži | Hiperprolaktinēmija, galaktoreja, amenoreja, ginekomastija, sāpes krūšu dziedzeros un erektila disfunkcija. |
| Reti | Labdabīgs hipofīzes audzējs, piemēram, prolaktinoma (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). |
| *Vielmaiņas un uztures traucējumi* | Retāk | Hiperglikēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu), hipertrigliceridēmija un hiperholesterinēmija. |
| Reti | Hiponatriēmija, antidiurētiskā hormona neatbilstošas sekrēcijas sindroms (*SIADH − syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*). |
| *Psihiskie traucējumi* | Bieži | Bezmiegs, trauksme, uzbudinājums, orgasma disfunkcija. |
| Retāk | Apjukums. |
| *Nervu sistēmas traucējumi* | Ļoti bieži | Ekstrapiramidāli simptomi: trīce, rigiditāte, hipokinēzija, pastiprināta siekalu izdalīšanās, akatīzija, diskinēzija. |
| Bieži | Var rasties miegainība, akūta distonija (spastisks greizais kakls, okulogīriska krīze, trizms). Šīs reakcijas ir atgriezeniskas, nepārtraucot amisulprīda lietošanu, veicot ārstēšanu ar pretparkinsonisma līdzekli. |
| Retāk | Ziņots par krampjiem, tardīvo diskinēziju, kam raksturīgas galvenokārt ritmiskas, nekontrolējamas kustības, galvenokārt mēles un/vai sejas, parasti pēc ilgstošas zāļu lietošanas. Pretparkinsonisma zāles nav efektīvas vai var pastiprināt simptomus. |
| Reti | Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu), kas ir potenciāli letāla komplikācija. |
| Nav zināmi | Nemierīgo kāju sindroms. |
| *Acu bojājumi* | Bieži | Neskaidra redze (skatīt 4.7. apakšpunktu). |
| *Sirds funkcijas traucējumi* | Retāk | Bradikardija. |
| Reti | QT intervāla pagarināšanās, tādas kambaru aritmijas kā *torsade de pointes*, kambaru tahikardija, kambaru mirdzēšana, sirdsdarbības apstāšanās, pēkšņa nāve (skatīt 4.4. apakšpunktu). |
| *Asinsvadu sistēmas traucējumi* | Bieži | Hipotensija. |
| Retāk | Paaugstināts asinsspiediens. |
| Reti | Venozā trombembolija, tostarp plaušu embolija, kas dažkārt ir letāla, un dziļo vēnu tromboze (skatīt 4.4. apakšpunktu). |
| *Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības* | Retāk | Aizlikts deguns, aspirācijas pneimonija (galvenokārt lietojot vienlaicīgi ar citiem CNS depresantiem). |
| *Kuņģa-zarnu trakta traucējumi* | Bie**ž**i | Aizcietējums, slikta dūša, vemšana, sausums mutē. |
| *Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi* | Retāk | Hepatocelulāri bojājumi. |
| *Ādas un zemādas audu bojājumi* | Reti | Angioedēma, nātrene. |
| Nav zināmi | Fotosensitivitātes reakcija. |
| *Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi* | Retāk | Osteopēnija, osteoporoze. |
| *Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi* | Retāk | Urīna aizture. |
| *Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā* | Nav zināmi | Zāļu lietošanas atcelšanas sindroms jaundzimušajiem (skatīt 4.6. apakšpunktu). |
| *Izmeklējumi* | Bieži | Ķermeņa masas palielināšanās. |
| Retāk | Aknu enzīmu, galvenokārt transamināžu, līmeņa paaugstināšanās. |

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)

**4.9. Pārdozēšana**

Simptomi

Pieredze par amisulprīda pārdozēšanu ir ierobežota. Ir aprakstīta pārāk izteikta šo zāļu zināmā farmakoloģiskā iedarbība. Tās izpausmes ir miegainība, sedācija, koma, hipotensija un ekstrapiramidāli simptomi. Nāves gadījumi aprakstīti, galvenokārt lietojot vienlaicīgi ar citiem psihotropajiem līdzekļiem.

Ārstēšana

Akūtas pārdozēšanas gadījumā jāapsver vairāku zāļu lietošanas iespējamība.

Tā kā amisulprīds ir slikti dializējams, zāļu izvadīšanai no organisma nav lietderīgi izmantot hemodialīzi.

Amisulprīdam nav specifiska antidota.

Tādēļ jāveic atbilstoši uzturoši pasākumi: rūpīgi jānovēro dzīvībai svarīgo orgānu darbība un nepārtraukti jānovēro sirdsdarbība (QT intervāla pagarināšanās risks), līdz pacients atveseļojas.

Ja rodas smagi ekstrapiramidāli simptomi, jālieto antiholīnerģiski līdzekļi.

Pacienti, kuriem ir aizdomas par pārdozēšanu, jānovēro ar EKG palīdzību.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

**Farmakoterapeitiskā grupa**: psiholeptiski līdzekļi, antipsihotiskie līdzekļi, benzamīdi.

**ATĶ kods**: N05AL05

Amisulprīds selektīvi ar augstu afinitāti saistās ar cilvēka dopamīnerģisko receptoru D2/D3 apakštipiem, bet tam nepiemīt afinitāte pret receptora D1; D4 un D5 apakštipiem.

Pretēji klasiskajiem un atipiskajiem neiroleptiskajiem līdzekļiem, amisulprīdam nepiemīt afinitāte pret serotonīna, α-adrenerģiskiem, Hļ histamīna un holīnerģiskiem receptoriem. Turklāt amisulprīds nesaistās ar sigma vietām.

Pētījumos ar dzīvniekiem lielas devas vieglāk bloķē postsinaptiskos D2receptorus limbiskajās, nevis striatālajās struktūrās. Atšķirīgi no klasiskajiem neiroleptiskajiem līdzekļiem tas neizraisa katalepsiju, un pēc atkārtotas terapijas neattīstās paaugstināta D2receptoru jutība. Lietojot mazas devas, zāles galvenokārt bloķē presinaptiskos D2/D3 receptorus, izraisot dopamīna atbrīvošanos, kas nodrošina zāļu disinhibējošo iedarbību.

Šis netipiskais farmakoloģiskais profils var izskaidrot amisulprīda antipsihotisko iedarbību, ko pastarpina postsinaptisko dopamīna receptoru blokāde pēc lielāko devu lietošanas, kā arī efektivitāti pret negatīvajiem simptomiem, ko pastarpina presinaptisko dopamīna receptoru blokāde pēc mazāko devu lietošanas. Turklāt vājākā amisulprīda tendence izraisīt nevēlamas ekstrapiramidāla rakstura blakusparādības var būt saistīta ar amisulprīda izteiktāko aktivitāti limbiskajās struktūrās.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Cilvēka organismā amisulprīdam pēc iekšķīgas lietošanas ir divi uzsūkšanās maksimumi: viens tiek sasniegts ātri, vienas stundas laikā pēc devas lietošanas, un otrs starp 3. un 4. stundu pēc lietošanas. Atbilstošā koncentrācija plazmā pēc 50 mg devas lietošanas ir 39 ± 3 un 54 ± 4 ng/ml.

Izkliedes tilpums ir 5,8 1/kg. Tā kā saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir vāja (16 %), zāļu mijiedarbība nav raksturīga.

Absolūtā biopieejamība ir 48 %.

Amisulprīds tiek vāji metabolizēts: konstatēti divi neaktīvi metabolīti, kas veido aptuveni 4 % no devas. Amisulprīds neuzkrājas, un tā farmakokinētika nemainās pēc atkārtotu devu lietošanas. Amisulprīda eliminācijas pusperiods pēc iekšķīgas devas lietošanas ir aptuveni 12 stundas.

Amisulprīds izdalās nemainītā veidā ar urīnu. Piecdesmit procenti no intravenozi ievadītas devas izdalās ar urīnu, no tiem 90 % izdalās pirmo 24 stundu laikā. Nieru klīrenss ir 20 l/stundā jeb 330 ml/min.

Ar ogļhidrātiem bagāta maltīte (kas satur 68 % šķidruma) nozīmīgi samazina amisulprīda AUC, Tmax un Cmax, bet pēc treknas maltītes farmakokinētikas pārmaiņas nenovēroja. Tomēr šo datu nozīme ikdienas klīniskai lietošanai nav zināma.

Aknu mazspēja

Tā kā zāles tiek vāji metabolizētas, pacientiem ar aknu mazspēju deva nav jāsamazina.

Nieru mazspēja

Pacientiem ar nieru mazspēju eliminācijas pusperiods nemainās, tomēr sistēmiskais klīrenss ir samazināts 2,5 līdz 3 reizes. Amisulprīda AUC vieglas nieru mazspējas gadījumā palielinājās 2 reizes un gandrīz 10 reizes vidēji smagas nieru mazspējas gadījumā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pieredze ir ierobežota, un nav datu par devām, kas lielākas par 50mg.

Amisulprīds ir ļoti slikti dializējams.

Gados vecāki pacienti

Ierobežoti farmakokinētiskie dati gados vecākiem cilvēkiem (> 65 gadi) liecina, ka pēc vienreizējas 50 mg devas lietošanas Cmax, T½ un AUC palielinājās par 10 – 30 %. Nav datu par atkārtotu lietošanu.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Pabeigto drošuma pētījumu pārskats liecina, ka amisulprīds nerada vispārēju, orgāniem specifisku, teratogēnu, mutagēnu vai kancerogēnu risku. Pārmaiņas, kas novērotas žurkām un suņiem, lietojot devas, kas nepārsniedz maksimālo panesamo devu, ir zāļu farmakoloģiskā iedarbība vai tām nav būtiskas toksikoloģiskas nozīmes šajos apstākļos. Salīdzinot ar maksimālo ieteicamo devu cilvēkam, maksimālā panesamā deva žurkām (200 mg/kg dienā) un suņiem (120 mg/kg dienā) ir attiecīgi 2 un 7 reizes lielāka, vērtējot pēc AUC. Lietojot pelēm līdz par 120 mg/kg dienā lielas devas un žurkām līdz par 240 mg/kg lielas devas, kuru atbilstošais AUC žurkām bija 1,5 - 4,5 reizes lielāks nekā cilvēkam paredzamais AUC, neatklāja cilvēkam nozīmīgu kancerogēnu risku. Ar žurkām, trušiem un pelēm veikto reproduktivitātes pētījumu laikā nekāda teratogēna iedarbība nav konstatēta.

Pētījumos ar dzīvniekiem novērota amisulprīda ietekme uz augļa augšanu un attīstību, lietojot devas, kas atbilst cilvēkam līdzvērtīgai devai 2 000 mg/dienā un vairāk pacientam ar 50 kg ķermeņa masu. Nav pierādījumu par amisulprīda teratogēno potenciālu. Pētījumi par amisulprīda ietekmi uz pēcnācēju uzvedību nav veikti.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Laktozes monohidrāts

Nātrija cietes glikolāts (A tips)

Hipromeloze E5

Mikrokristāliskā celuloze PH-101

Magnija stearāts

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/PE/PVDH-Al blisteri vai PVH/PVDH-Al blisteri. Iepakojumā 30, 60 un 90 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Nav īpašu prasību.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos street, 3011 Limassol, Kipra

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI**

**Aktiprol 50 mg tabletes** (15-0120)

**Aktiprol 100 mg tabletes** (15-0121)

**Aktiprol 200 mg tabletes** (15-0122)

**Aktiprol 400 mg tabletes** (15-0123)

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2015.gada 12.jūnijs.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020.gada 24.janvāris.

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

04/2021