

12. september 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Aktiprol, tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 29218

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Aktiprol

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Aktiprol 50 mg tabletter: En tablet indeholder 50 mg amisulprid.

Aktiprol 100 mg tabletter: En tablet indeholder 100 mg amisulprid.

Aktiprol 200 mg tabletter: En tablet indeholder 200 mg amisulprid.

Aktiprol 400 mg tabletter: En tablet indeholder 400 mg amisulprid.

Hjælpestof, som behandleres skal være opmærksom på

En 50 mg tablet indeholder 25 mg lactosemonohydrat.

En 100 mg tablet indeholder 50 mg lactosemonohydrat.

En 200 mg tablet indeholder 100 mg lactosemonohydrat.

En 400 mg tablet indeholder 200 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Aktiprol 50 mg: Hvid, rund, flad tablet med en diameter på 7 mm.

Aktiprol 100 mg: Hvid, rund, flad tablet med en diameter på 9,5 mm, med MC præget på den ene side

Aktiprol 200 mg: Hvid, rund, flad tablet med delekærv på den ene side og en diameter på 11,5 mm. Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

Aktiprol 400 mg: Hvid, bikonveks, kapselformet tablet med delekærv på begge sider og en størrelse på 19×10 mm. Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Aktiprol er indiceret til behandling for akutte og kroniske skizofrene lidelser med:

* Positive symptomer (f.eks. vrangforestillinger, hallucinationer, tankeforstyrrelser, fjendtlighed og paranoide vrangforestillinger).
* Negative symptomer (f.eks. sløvet affekt, følelsesmæssig og social indesluttethed).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Orale doser mellem 400 mg/dag og 800 mg/dag anbefales til akutte, psykotiske episoder. I individuelle tilfælde kan dagsdosis øges til maks. 1200 mg/dag. Sikkerheden ved doser over 1200 mg/dag er ikke evalueret tilstrækkeligt og bør derfor ikke anvendes. Titrering ved Aktiprolbehandlingens start er ikke nødvendig. Dosis bør tilpasses den enkelte patients reaktion.

For patienter med blandede positive og negative symptomer bør dosis justeres, så der opnås optimal kontrol af de positive symptomer.

Vedligeholdelsesbehandling bør justeres individuelt med den laveste, effektive dosis.

For patienter med overvejende negative symptomer anbefales orale doser mellem 50 mg/dag og 300 mg/dag. Dosis bør justeres individuelt.

Aktiprol kan tages oralt en gang daglig ved doser på maks. 400 mg. Højere dosis skal deles i flere doser.

Den laveste, effektive dosis skal anvendes.

*Ældre*

Sikkerheden ved amisulprid er kun undersøgt hos et begrænset antal ældre patienter. Amisulprid bør anvendes med særlig forsigtighed pga. en mulig risiko for hypotension og sedation. Det kan også være nødvendigt at reducere dosis på grund af nedsat nyrefunktion.

*Pædiatrisk population*

Virkningen og sikkerheden af amisulprid er ikke fastlagt for børn i pubertetsalderen op til 18 år. Der foreligger begrænsede data for brug af amisulprid hos unge med skizofreni. Derfor frarådes brug af amisulprid til børn i pubertetsalderen op til 18 år. Amisulprid er kontraindiceret til børn inden puberteten, da sikkerheden endnu ikke er fastlagt (se pkt. 4.3).

*Nyreinsufficiens*

Aktiprol udskilles via nyrerne. I tilfælde af nyreinsufficiens bør dosis reduceres til det halve til patienter med creatininclearance (CRCL) på 30-60 ml/min. og til en tredjedel til patienter med CRCL på 10-30 ml/min. Eftersom der ikke er nogen erfaring med patienter med svær nyreinsufficiens (CRCL < 10 ml/min.), anbefales det at udvise særlig forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 4.4).

*Leverinsufficiens*

Da lægemidlet metaboliseres i ringe grad, er dosisreduktion ikke nødvendig.

Administration

Til oral administration.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Samtidige, prolaktinafhængige tumorer (f.eks. hypofysære prolaktinomer og brystkræft)
* Fæokromocytom
* Børn før puberteten (se pkt. 4.2).
* Kongenital forlængelse af QT-intervallet.
* Amning (se pkt. 4.6).
* Samtidig behandling med levodopa (se pkt. 4.5).
* Samtidig behandling med lægemidler, som kan forlænge QT-intervallet.
* Samtidig behandling med følgende lægemidler, der kan inducere torsade de pointes:
* Antiarytmika klasse Ia, f.eks. quinidin og disopyramid.
* Antiarytmika klasse III, f.eks. amiodaron og sotalol.
* Andre lægemidler, f.eks. bepridil, cisaprid, sultoprid, thioridazin, methadon, erythromycin IV, vincamin iv, halofantrin, pentamidin, sparfloxacin (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Malignt neuroleptikasyndrom

Som det er tilfældet med andre neuroleptika, kan der forekomme malignt neuroleptika­syndrom, en potentielt dødelig komplikation karakteriseret ved hypertermi, muskelstivhed, autonom instabilitet, ændret bevidsthedsniveau og forhøjet kreatininfosfokinase. Ved hypertermi, specielt ved høje daglige doser, bør alle antipsykotika seponeres, inklusive Aktiprol.

Hyperglykæmi

Der er indberettet hyperglykæmi hos patienter i behandling med visse atypiske antipsykotika, inklusive amisulprid. Derfor skal patienter med fastslået diabetes mellitus-diagnose eller med risikofaktorer for diabetes mellitus, der påbegynder behandling med amisulprid, gennemgå korrekt glykæmisk kontrol.

Nyreinsufficiens

Aktiprol udskilles via nyrerne. Ved nyreinsufficiens skal dosis reduceres, eller der skal ordineres intermitterende behandling (se pkt. 4.2).

Epilepsi

Aktiprol kan sænke anfaldstærsklen. Derfor skal patienter med epilepsi i anamnesen kontrolleres nøje under behandling med Aktiprol.

Ældre

Hos ældre bør Aktiprol ligesom andre neuroleptika anvendes med særlig forsigtighed pga. en mulig risiko for hypotension og sedation. Det kan også være nødvendigt at reducere dosis på grund af nedsat nyrefunktion.

Parkinsons sygdom

Der bør, som med andre antidopaminerge stoffer, udvises forsigtighed ved ordination af Aktiprol til patienter med Parkinsons sygdom, fordi lægemidlet kan forværre sygdommen. Aktiprol bør kun anvendes, hvis neuroleptisk behandling ikke kan undgås.

Abstinenssymptomer

Der er beskrevet akutte abstinenssymptomer, inklusive kvalme, opkastning og søvnløshed, efter abrupt seponering af høje doser antipsykotika. Der kan også forekomme recidiverende psykotiske symptomer, og der er indberettet ufrivillige bevægelser (f.eks. akatisi, dystoni og dyskinesi). Derfor tilrådes gradvis afvænning.

Forlængelse af QT-intervallet

Der skal udvises forsigtighed, når amisulprid ordineres til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom eller forlænget QT-interval i familieanamnesen, og samtidig brug af neuroleptika skal undgås. Amisulprid inducerer en dosisafhængig forlængelse af QT-intervallet (se pkt. 4.8). Denne effekt vides at øge risikoen for alvorlig ventrikulær arytmi, f.eks. torsades de pointes. Inden administration, og hvis patientens kliniske tilstand tillader det, anbefales det at måle faktorer, der øger risikoen for recidiverende rytmeforstyrrelser, f.eks.:

* Bradykardi under 55 bpm
* Elektrolytforstyrrelser, især hypokaliæmi
* Kongenital forlængelse af QT-intervallet
* Eksisterende medicin kan forårsage alvorlig bradykardi (< 55 bpm), hypokaliæmi, reduceret intrakardiel overledning eller forlængelse af QT-intervallet (se pkt. 4.5).

Slagtilfælde

I randomiserede kliniske forsøg kontra placebo, udført i en population af ældre patienter med demens i behandling med visse atypiske antipsykotika, er der observeret en tredobbelt øget risiko for cerebrovaskulære hændelser. Mekanismen bag denne øgede risiko kendes ikke. Det kan ikke udelukkes, at der er øget risiko sammen med andre antipsykotika eller patientpopulationer. Aktiprol skal anvendes med forsigtighed til patienter med risikofaktorer for slagtilfælde.

Ældre patienter med demens

Ældre patienter med demensrelateret psykose, behandlet med antipsykotika, er i øget risiko for at dø. Analyse af 17 placebokontrollerede forsøg (modal varighed på 10 uger), hovedsageligt hos patienter der tog atypiske antipsykotika, viste en dødsrisiko hos lægemiddelbehandlede patienter på mellem 1,6 og 1,7 gange dødsrisikoen hos placebobehandlede patienter. I løbet af et typisk kontrolleret forsøg på 10 uger var dødsraten hos lægemiddelbehandlede patienter ca. 4,5 % sammenlignet med en rate på ca. 2,5 % hos placebogruppen. Selvom dødsårsagerne i kliniske forsøg med atypiske antipsykotika varierede, lod de fleste dødsfald til enten at være kardiovaskulære (f.eks. hjertesvigt, pludselig død) eller infektiøse (f.eks. pneumoni). Observationsstudier tyder på, at ligesom med atypiske antipsykotika kan behandling med konventionelle antipsykotika øge dødeligheden.

Det er uklart i hvilket omfang fundene med øget mortalitet i observationsstudier kan tillægges det antipsykotiske lægemiddel frem for nogle egenskaber hos patienterne.

Aktiprol er ikke godkendt til behandling af demensrelaterede adfærdsforstyrrelser.

Venøs tromboemboli

Der er rapporteret tilfælde af venøs tromboemboli (VTE) med antipsykotiske lægemidler. Eftersom patienter i behandling med antipsykotika ofte har erhvervede risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE identificeres før og under behandlingen med Aktiprol, og der bør træffes profylaktiske foranstaltninger.

Leukopeni, neutropeni og agranulocytose

Der er indberettet leukopeni, neutropeni og agranulocytose ved brug af antipsykotika, inklusive Aktiprol. Uforklarlige infektioner eller feber kan være tegn på bloddyskrasi (se pkt. 4.8) og kræver øjeblikkelig, hæmatologisk undersøgelse.

Brystcancer

Amisulprid kan øge prolaktinniveauet, og derfor bør der udvises forsigtighed. Patienter med brystcancer i anamnesen eller tilfælde af brystcancer i familien skal kontrolleres nøje under behandling med amisulprid.

Benign hypofysetumor

Amisulprid kan forhøje prolaktinniveauet. Tilfælde af benigne hypofysetumorer, så som prolaktinomer, er observeret under behandling med amisulpirid (se pkt. 4.8). I tilfælde af meget højt prolaktinniveau eller kliniske tegn på hypofysetumor (så som synsfeltdefekt og hovedpine), skal der foretages en billeddiagnostisk undersøgelse af hypofysen. Hvis diagnosen hypofysetumor bekræftes, skal behandlingen med amisulprid seponeres (se pkt. 4.3).

Levertoksicitet

Der er rapporteret alvorlig levertoksicitet ved anvendelse af amisulprid. Patienter bør instrueres i straks at rapportere tegn som asteni, anoreksi, kvalme, opkastning, mavesmerter eller icterus til lægen. Undersøgelser, herunder klinisk undersøgelse og biologisk vurdering af leverfunktionen, skal gennemføres straks (se pkt. 4.8)

Lactose

Dette lægemiddel indeholder lactosemonohydrat. Patienter med hereditær galactose­intolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Kontraindicerede kombinationer

Levodopa: Reciprok ophævelse af virkningen af levodopa og neuroleptika.

Amisulprid kan modarbejde virkningen af dopaminagonister, f.eks. bromocriptin, ropinirol.

Lægemidler, der kan inducere torsades de pointes eller forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.4 og 4.3):

* Klasse Ia antiarytmika såsom quinidin og disopyramid.
* Klasse III antiarytmika såsom amiodaron og sotalol.
* Andre lægemidler såsom bepridil, cisaprid, sultoprid, thioridazin, methadon, erythromycin IV, vincamin iv, halofantrin, pentamidin, sparfloxacin (se pkt. 4.3).

Kombinationer der frarådes

Aktiprol kan forstærke alkohols virkning på centralnervesystemet.

Lægemidler, der øger risikoen for torsades de pointes eller kan forlænge QT-intervallet:

* Lægemidler, der forårsager bradykardi, herunder betablokkere, bradykardiinducerende calciumantagonister såsom diltiazem, verapamil, clonidin, guafacin og digoxin.
* Lægemidler, der inducerer eletrolytforstyrrelser: hypokaliæmiske diuretika, stimulerende laksantia, IV amphotericin B, glukokortikoider og tetracosactider. Hypokaliæmi skal korrigeres.
* Antipsykotika som pimozid og haloperidol, imipramin antidepressiva, lithium.

Kombinationer, der skal overvejes

CNS-depressiva, inklusive narkotika, anæstetika, analgetika, sedative H1 antihistaminer, barbiturater, benzodiazepiner og andre anxiolytika, clonidin og derivater.

Hypertensiva og hypotensiva.

Samtidig behandling med amisulprid og clozapin kan medføre forhøjet plasma­koncentration af amisulprid.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er kun begrænsede data tilgængelig fra brugen af amisulprid hos gravide kvinder. Sikkerheden ved amisulprid under human graviditet er ikke fastslået.

Amisulprid passerer placenta.

Dyrestudier har vist reproduktiv toksicitet (se pkt. 5.3).

Anvendelse af amisulprid anbefales ikke under graviditet og hos fertile kvinder, der ikke bruger effektiv prævention, med mindre fordelene opvejer de mulige risici.

Nyfødte, der udsættes for antipsykotika (inklusive Aktiprol) under tredje trimester af graviditeten, er i risiko for bivirkninger, herunder ekstrapyramidale symptomer og/eller abstinenssymptomer, der kan variere i sværhedsgrad og varighed efter fødslen (se pkt. 4.8). Der er indberettet om agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, respiratorisk distress eller spiseforstyrrelser. Derfor skal nyfødte kontrolleres nøje.

Amning

Amisulprid udskilles i nogle tilfælde i modermælk i temmelig store mængder over den accepterede værdi på 10% af moderens vægtjusterede dosis, men blodkoncentrationer hos ammede spædbørn er ikke blevet vurderet. Der er utilstrækkelig information om virkningerne af amisulprid hos nyfødte/spædbørn. Der skal træffes beslutning om at afbryde amning eller afstå fra amisulpridbehandling under hensyntagen til fordelene ved amning for barnet og fordelene ved behandling for kvinden.

Fertilitet

Nedsat fertilitet relateret til lægemidlets farmakologiske virkninger (prolaktin medieret effekt) blev observeret i behandlede dyr.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Selv hvis Aktiprol tages som anbefalet, kan det forårsage somnolens, så evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner kan være hæmmet (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne er anført ifølge hyppighed efter følgende konvention:

* Meget almindelig (≥1/10)
* Almindelig (≥1/100 til <1/10)
* Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)
* Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)
* Meget sjælden (<1/10.000)
* Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

| *Systemorganklasse* | *Hyppighed* | *Bivirkning* |
| --- | --- | --- |
| *Blod og lymfesystem* | Ikke almindelig | Leukopeni, neutropeni  |
| Sjælden | Agranulocytose  |
| *Immunsystemet* | Ikke almindelig | Allergiske reaktioner |
| *Det endokrine system* | Almindelig | Hyperprolaktinæmi, galaktoré, amenoré, gynækomasti, brystsmerter og erektil dysfunktion |
| Sjælden | Benign hypofysetumor så som prolactinom |
| *Metabolisme og ernæring* | Ikke almindelig | Hyperglykæmi, hypertriglyceridæmi, hyperkolesterolæmi |
| Sjælden | Hyponatriæmi og SIADH (syndrom med uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon) |
| *Psykiske forstyrrelser* | Almindelig | Søvnløshed, angst, agitation, orgasme dysfunktion |
| Ikke almindelig | Konfusion |
| *Nervesystemet* | Meget almindelig | Ekstrapyramidale symptomer (rysten, stivhed, hypokinesi, hypersalivation, akatisi, dyskinesi) |
| Almindelig | Akut dystoni (spasme torticollis, okulogyr krise, trismus), somnolens |
| Ikke almindelig | Tardiv dyskinesi (karakteriseret ved rytmiske, ufrivillige bevægelser af primært tunge og/eller ansigt som regel ved langtidsbehandling eller efter seponering). Antiparkinson lægemidler er uvirksomme, og kan medføre forværring af symptomerne. Kramper |
| Sjælden | Malignt neuroleptikasyndrom, der er en potentielt letal komplikation |
| Ikke kendt | Restless legs syndrome |
| *Øjne* | Almindelig | Sløret syn |
| *Hjerte* | Ikke almindelig | Bradykardi |
| Sjælden | Forlængelse af QT-intervallet, ventrikulære arytmier såsom torsades de pointes, ventrikulær takykardi, ventrikulær fibrillation, hjertestop, pludselig død (se pkt. 4.4). |
| *Vaskulære sygdomme*  | Almindelig | Hypotension |
| Ikke almindelig | Forhøjet blodtryk |
| Sjælden | Tilfælde af venøs tromboemboli, herunder tilfælde af pulmonær emboli og tilfælde af dyb venøs trombose, til tider letale |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* | Ikke almindelig | Nasal congestion, aspirationspneumoni (hovedsageligt i forbindelse med andre CNS depressiva) |
| *Mave-tarm-kanalen* | Almindelig | Forstoppelse, kvalme, opkastning, mundtørhed |
| *Lever og galdeveje* | Ikke almindelig | Hepatocellulær skade |
| *Hud og subkutane væv* | Sjælden | Angioødem, urticaria |
| Ikke kendt | Fotosensibilitet |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* | Ikke almindelig | Osteopeni, osteoporose |
| *Nyrer og urinveje* | Ikke almindelig | Urinretention |
| *Graviditet, puerperium og den perinatale periode* | Ikke kendt | Neonatalt abstinenssyndrom |
| *Undersøgelser* | Almindelig | Vægtøgning |
| Ikke almindelig | Forøgelse af leverenzymer primært transaminaser |

**Indberetning af formodede bivirkninger**

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

 Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Der er begrænset erfaring med overdosering af Aktiprol. Der er indberettet forværring af kendte farmakologiske virkninger af lægemidlet. Disse inkluderer sløvhed og sedation, koma, hypotension og ekstrapyramidale symptomer. Der er indberettet dødeligt udfald hovedsageligt i kombination med andre psykofarmaka.

Behandling

I tilfælde af akut overdosering bør muligheden for indtag af flere lægemidler overvejes.

Eftersom Aktiprol dialyseres dårligt, er det ikke brugbart at eliminere lægemidlet ved hæmodialyse.

Der er ingen specifik antidot mod Aktiprol.

Der bør derfor træffes passende, understøttende foranstaltninger: Tæt kontrol af de vitale funktioner og kontinuerlig monitorering af hjertet (risiko for forlængelse af QT-intervallet), indtil patienten er i bedring.

Hvis der forekommer alvorlige ekstrapyramidale symptomer, bør der administreres antikolinergika.

Patienter bør monitoreres med EKG, hvis der er mistanke om overdosering.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoleptika, antipsykotika, benzamid, ATC-kode: N05AL05.

Amisulprid binder sig selektivt med høj affinitet til humane dopaminerge D2/D3-receptorsubtyper, hvorimod det ikke har affinitet for D1, D4 og D5-receptorsubtyper.

Ulig klassiske og atypiske neuroleptika har amisulprid ingen affinitet for serotonin, adrenerge, histamin-H1 og kolinerge receptorer. Derudover bindes amisulprid ikke til sigma-bindingssteder.

I dyreforsøg med administration af høje doser blokerer amisulprid fortrinsvist de postsynaptiske D2-receptorer lokaliseret i det limbiske system frem for receptorer lokaliseret i striatum. Ulig klassiske antipsykotika inducerer amisulprid ikke katalepsi, og D2-dopaminreceptor hypersensitivitet udvikles ikke efter gentagen behandling. Ved lave doser blokerer amisulprid fortrinsvis præsynaptiske D2/D3-receptorer, medførende en dopaminfrigørelse, som er ansvarlig for stoffets disinhiberende virkninger.

Ovennævnte atypiske farmakologiske profil er måske også forklaringen på amisulprids antipsykotiske effekt ved høje doser via postsynaptisk dopaminreceptorblokering og dets effekt på negative symptomer ved lavere doser via præsynaptisk dopaminreceptor­blokering. Yderligere kan amisulprids nedsatte tendens til fremprovokering af extrapyrimidale symptomer sandsynligvis tilskrives dets overvejende effekt i det limbiske system.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Hos mennesket viser amisulprid to absorptions-peaks: Et der nås hurtigt, en time efter administration, og et andet peak 3 til 4 timer efter administration. De tilsvarende plasmakoncentrationer er målt til 39 ± 3 og 54 ± 4 ng/ml efter en 50 mg dosis.

Fordelingsvolumen er 5,8 l/kg. Idet plasmaproteinbindingen er lav (16 %), formodes der ingen lægemiddelinteraktioner.

Den absolutte biotilgængelighed er 48 %.

Amisulprid metaboliseres i ringe grad: 2 inaktive metabolitter, udgørende ca. 4 % af dosis, er identificeret. Amisulprid akkumuleres ikke, og dets farmakokinetik forbliver uforandret efter administration af gentagne doser. Eliminationshalveringstiden for amisulprid er ca. 12 timer efter oral dosis.

Amisulprid udskilles uforandret i urinen. 50 % af en intravenøs dosis udskilles via urinen, af hvilken 90 % udskilles i løbet af de første 24 timer. Renal clearance er i størrelses­ordenen 20 l/t eller 330 ml/min.

Kulhydratrige måltider (med mindst 68 % væskeindhold) nedsætter AUC, Tmax og Cmax for amisulprid signifikant, men der sås ingen ændringer efter måltider med højt fedtindhold. Den kliniske betydning af disse fund ved rutinemæssig klinisk brug kendes ikke.

Leverinsufficiens

Da stoffet metaboliseres i ringe grad, burde en dosisreduktion ikke være nødvendig for patienter med leverinsufficiens.

Nyreinsufficiens

Eliminationshalveringstiden er uændret hos patienter med nyreinsufficiens, mens den systemiske clearance reduceres med en faktor 2,5 til 3. AUC for amisulprid ved mild nyreinsufficiens øges til det dobbelte og ved moderate tilfælde til næsten det tidobbelte (se pkt. 4.2). Erfaring er dog begrænset, og der foreligger ingen data med doser over 50 mg.

Amisulprid dialyseres i meget ringe grad.

Ældre

Begrænsede farmakokinetiske data fra ældre forsøgspersoner (> 65 år) viser, at der forekommer en stigning på 10-30 % i Cmax, T½ og AUC efter en enkelt oral dosis på 50 mg. Der foreligger ingen data efter gentagen dosering.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

En samlet vurdering af de gennemførte sikkerhedsstudier tyder på, at amisulprid ikke medfører en organspecifik, teratogen, mutagen eller carcinogen risiko. De ændringer, der er observeret ved forsøg med rotter og hunde ved indgift af doser lavere end den maksimalt tolererede dosis, er af farmakologisk karakter og uden toksikologisk betydning under disse forhold. Sammenlignet med den maksimalt anbefalede dosis til mennesker, er de maksimalt tolererede doser 2-7 gange større hos rotter (200 mg/kg/dag) og hunde (120 mg/kg/dg), når AUC sammenlignes. Der er ikke fundet carcinogen risiko, der er relevant for mennesker, ved forsøg med mus (op til 120 mg/kg/dag) og rotter (op til 240 mg/kg/dag), svarende for rotten til 1,5 til 4,5 gange det forventede AUC for mennesker. Reproduktionsstudier med rotter, kaniner og mus viste intet teratogent potentiale.

I dyrestudier fremkaldte amisulprid en virkning på føtal vækst og udvikling ved doser svarende til humanækvivalent dosis på 2000 mg/dag og derover for en 50 kg patient. Der var ikke tegn på teratogent potentiale af amisulprid. Undersøgelser af amisulprids virkning på afkommets opførsel er ikke blevet udført.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Natriumstivelsesglykolat type A

Hypromellose E5

Mikrokrystallinsk cellulose PH-101

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PE/PVDC-aluminiumsblister.

PVC/PVDC-aluminiumsblister.

Pakningsstørrelser: 30, 60 og 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Medochemie Ltd.

1-10 Constantinoupoleos Street

3011 Limassol

Cypern

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

50 mg: 53963

100 mg: 53964

200 mg: 53965

400 mg: 53966

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 27. maj 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 12. september 2023