

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Aktiprol 50 mg tabletten

Aktiprol 100 mg tabletten

Aktiprol 200 mg tabletten

Aktiprol 400 mg tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Aktiprol 50 mg tabletten: elke tablet bevat 50 mg amisulpride

Aktiprol 100 mg tabletten: elke tablet bevat 100 mg amisulpride

Aktiprol 200 mg tabletten: elke tablet bevat 200 mg amisulpride

Aktiprol 400 mg tabletten: elke tablet bevat 400 mg amisulpride

Hulpstof met bekend effect: Lactosemonohydraat

Elke 50 mg tablet bevat 25,00 mg lactosemonohydraat

Elke 100 mg tablet bevat 50,00 mg lactosemonohydraat

Elke 200 mg tablet bevat 100,00 mg lactosemonohydraat

Elke 400 mg tablet bevat 200,00 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet.

Aktiprol 50 mg tabletten: witte, ronde, platte tablet met diameter 7 mm

Aktiprol 100 mg tabletten: witte, ronde, platte tablet met diameter 9,5 mm, inscriptie MC op een zijde

Aktiprol 200 mg tabletten: witte, ronde, platte tablet met breukstreep aan een zijde, diameter 11,5 mm.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

Aktiprol 400 mg tabletten: witte, biconvexe, capsule vormige tablet, een breukstreep op beide zijden, afmetingen 19 x 10 mm. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Aktiprol is geïndiceerd voor de behandeling van acute en chronische schizofrene stoornissen met:

- positieve symptomen (zoals wanen, hallucinaties, denkstoornissen, vijandigheid en paranoïde wanen).

- negatieve symptomen (zoals afgevlakt affect, emotionele en sociale terugtrekking).

Aktiprol houdt ook secundaire negatieve symptomen als ook stemmingsstoornissen zoals depressie onder controle.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### Dosering

Voor acute psychotische episoden zijn orale doseringen tussen 400 mg/dag tot 800 mg/dag aanbevolen. In individuele gevallen kan de dagdosering worden verhoogd tot 1200 mg/dag. De veiligheid van doseringen hoger dan 1200 mg/dag is niet uitvoerig onderzocht en daarom moeten ze niet worden gebruikt. Er is geen specifieke titratie vereist bij de start van de behandeling met amisulpride. De doseringen moeten aangepast worden aan de individuele respons.

Voor patiënten met gemengde positieve en negatieve symptomen moeten de doseringen aangepast worden om een optimale controle te krijgen over de positieve symptomen.

De onderhoudsbehandeling moet individueel worden bepaald met de minimaal werkzame dosering. Voor patiënten die voornamelijk gekenmerkt worden door negatieve symptomen, zijn orale doseringen tussen 50 mg/dag en 300 mg/dag aanbevolen. De doseringen moeten individueel worden aangepast.

Aktiprol kan eenmaal daags oraal worden toegediend bij doseringen tot 400 mg. Hogere doseringen moeten in meerdere doses worden ingenomen.

### *Ouderen*

De veiligheid van amisulpride werd onderzocht bij een beperkt aantal ouderen. Amisulpride moet bijzonder voorzichtig gebruikt worden vanwege een mogelijk risico op hypotensie of sedatie (zie rubriek 5.2). Een lagere dosering kan ook noodzakelijk zijn vanwege nierinsufficiëntie.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van amisulpride vanaf de puberteit tot 18 jaar is nog niet vastgesteld. Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van amisulpride bij adolescenten met schizofrenie. Daarom wordt het gebruik van amisulpride niet aanbevolen vanaf de puberteit tot het 18de levensjaar. Bij kinderen die de puberteit nog niet hebben bereikt, is amisulpride gecontra-indiceerd, omdat de veiligheid hiervan nog niet is vastgesteld (zie rubriek 4.3).

### *Nierinsufficiëntie*

Amisulpride wordt via de nieren geëlimineerd. Bij nierinsufficiëntie moet de dosering met de helft verlaagd worden bij patiënten met een creatinineklaring (CrCl) tussen 0,5 en 1,0 ml/s (30 en 60 ml/min) en tot een derde bij patiënten met een CrCl tussen 0,2 en 0,6 ml/s (10-30 ml/min). Aangezien er geen ervaring is bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CrCl < 0,2 ml/s (10 ml/min)), is bijzondere voorzichtigheid geboden bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

### *Leverinsufficiëntie*

Aangezien amisulpride in geringe mate word gemetaboliseerd, hoeft de dosering niet verlaagd te worden.

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- prolactine-afhankelijke tumoren bv. hypofyseprolactinomen of borstkanker (zie rubrieken 4.4 en 4.8).
- Feochromocytoom.
- Kinderen voor de puberteit (zie rubriek 4.2).
- Congenitale verlenging van het QT-interval
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- In combinatie met levodopa (zie rubriek 4.5).
- In combinatie met geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen.
- In combinatie met de volgende geneesmiddelen die torsade de pointes induceren:
  - ✓ klasse IA-anti-aritmica zoals kinidine en disopyramide
  - ✓ klasse III-anti-aritmica zoals amiodaron en sotalol
  - ✓ Andere geneesmiddelen zoals bepridil, cisapride, sultopride, thioridazine, methadon, erythromycine i.v., vincamine i.v., halofantrine, pentamidine, sparfloxacin (zie rubriek 4.5)

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Neuroleptisch Maligne syndroom

Net als met andere antipsychotica kan het neuroleptisch maligne syndroom, een mogelijk fatale complicatie, gekenmerkt door hyperthermie, spierstijfheid, instabiliteit van het autonoom zenuwstelsel, veranderd bewustzijn en stijging in serumcreatinefosfokinase (CPK), optreden. Bij hyperthermie, vooral met hoge dagelijkse doseringen, moeten alle antipsychotica, ook amisulpride stopgezet worden.

### Ziekte van Parkinson

Net als met andere antidopaminerge middelen is ook voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van amisulpride aan patiënten met de ziekte van Parkinson, omdat het geneesmiddel de aandoening kan verergeren. Amisulpride mag alleen gebruikt worden als een anti-psychotische behandeling niet vermeden kan worden.

### Verlenging van het QT-interval

Amisulpride veroorzaakt een doseringsafhankelijke verlenging van het QT-interval (zie rubriek 4.8). Het is bekend dat dat effect het risico op ernstige ventriculaire aritmie zoals torsade de pointes verhoogt.

Voor toediening, en als de klinische toestand van de patiënt het toelaat, wordt het aangeraden om de factoren die een toename van het risico van het voorkomen van ritmestoornissen te monitoren, zoals:

- Bradycardie, beneden de 55 bpm
- Verstoorde elektrolytenbalans en in het bijzonder hypokaliaemie
- Congenitale verlenging van het QT-interval.
- Bestaande medicatie die kan leiden tot ernstige bradycardie (< 55 bpm), hypokaliaemie, verminderde intra-cardiale geleiding of verlenging van het QT-interval (zie rubriek 4.5).

### Beroerte

In gerandomiseerde klinische placebogecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij een populatie van ouderen met dementie en behandeld met bepaalde atypische antipsychotica, werd een drievoudige stijging van het risico op cerebrovasculaire accidenten waargenomen. Het mechanisme achter deze risicostijging is niet bekend. Een stijging in het risico met andere antipsychotica, of bij andere patiëntengroepen kan niet uitgesloten worden. Amisulpride moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met risicofactoren voor beroerte.

### Ouderen met dementie

Ouderen met een dementie gerelateerde psychose die behandeld worden met atypische antipsychotica lopen een hoger risico op overlijden. Uit een analyse van 17 placebogecontroleerde onderzoeken (normaliter met een duur van 10 weken ) vooral bij patiënten die met atypische antipsychotica werden behandeld, bleek dat het risico op overlijden 1,6 tot 1,7 maal hoger was in de groep behandeld met antipsychotica als bij patiënten die met een placebo werden behandeld. In een typisch gecontroleerd onderzoek van 10 weken bedroeg de sterfte bij de patiënten die met atypische antipsychotica werden behandeld ongeveer 4,5%, ten opzichte van ongeveer 2,6% in de placebogroep. Er waren verschillende doodsoorzaken in de klinische onderzoeken met atypische antipsychotica, maar de meeste sterfgevallen bleken te wijten aan cardiovasculaire oorzaken (bijv. hartfalen, plotselinge dood) of aan infecties (bijv. pneumonie). Gegevens uit observationele onderzoeken wijzen erop dat de behandeling met klassieke antipsychotica, net als met atypische antipsychotica, de mortaliteit kan verhogen.

De mate waarin de bevindingen omtrent de hogere mortaliteit in observationele onderzoeken kan worden toegeschreven aan het antipsychoticum in plaats van aan sommige kenmerken van de patiënt, is niet duidelijk.

### Veneuze trombo-embolie

Gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) werden gemeld bij gebruik van antipsychotica. Aangezien met antipsychotica behandelde patiënten vaak verworven risicofactoren vertonen voor VTE, moeten alle

mogelijke risicofactoren voor VTE geïdentificeerd worden voor en tijdens de behandeling met amisulpride en moeten preventieve maatregelen getroffen worden.

#### Borstkanker

Amisulpride kan de prolactinespiegel verhogen. Daarom is voorzichtigheid geboden en moeten patiënten met een voorgeschiedenis of een familiale geschiedenis van borstkanker nauwlettend gemonitord worden tijdens de behandeling met amisulpride.

#### Hypofysetumoren

Amisulpride kan de prolactinespiegels verhogen. Tijdens behandeling met amisulpride zijn gevallen van goedaardige hypofysetumoren, zoals prolactinoom, vastgesteld (zie rubriek 4.8). In het geval van zeer hoge prolactinespiegels of klinische tekenen van een hypofysetumor (zoals een afwijking van het gezichtsveld en hoofdpijn), moet er een beeldvormend onderzoek van de hypofyse gebeuren. Als de diagnose van hypofysetumor is bevestigd, moet de behandeling met amisulpride worden stopgezet.

#### Hyperglykemie

Hyperglykemie werd gemeld bij patiënten behandeld met sommige atypische antipsychotica, ook amisulpride. Daarom moeten patiënten met een bevestigde diagnose van diabetes mellitus of met risicofactoren voor suikerziekte, die zijn begonnen met amisulpride, de geschikte glykemische monitoring krijgen.

#### Epilepsie

Amisulpride kan de drempelwaarde voor toevallen verlagen. Daarom moeten patiënten met een voorgeschiedenis van toevallen nauwlettend gemonitord worden tijdens de behandeling met amisulpride.

#### Nierinsufficiëntie

Amisulpride wordt via de nieren geëlimineerd. Bij nierinsufficiëntie moet de dosering verlaagd worden of moet een intermitterende behandeling worden voorgeschreven (zie rubriek 4.2).

#### Ouderen

Bij ouderen moet amisulpride, net als andere antipsychotica, met bijzondere waakzaamheid gebruikt worden, vanwege een mogelijk risico op hypotensie of sedatie. Een doseringsverlaging kan ook vereist zijn in geval van nierinsufficiëntie

#### Ontwenningssymptomen

Acute ontwenningssymptomen, waaronder nausea, braken en insomnia, werden beschreven na plotse stopzetting van hoge therapeutische doses van antipsychotica. Bovendien kunnen de psychotische symptomen terugkeren en er zijn gevallen van onwillekeurige bewegingsstoornissen (zoals acathisie,

dystonie en dyskinesie) gerapporteerd met amisulpride. Het wordt dus aanbevolen om de toediening van amisulpride geleidelijk aan stop te zetten.

#### Leukopenie, neutropenie en agranulocytose

Leukopenie, neutropenie en agranulocytose zijn gemeld met antipsychotica waaronder amisulpride. Onverklaarde infecties of koorts kunnen een aanwijzing zijn voor bloeddyscrasie (zie rubriek 4.8), en vereisen onmiddellijk hematologisch onderzoek.

#### Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, algehele lactase-deficiëntie of glucosegalactose-malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### *Gecontra-indiceerde combinaties:*

Geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen uitlokken of het QT-interval verlengen (zie rubrieken 4.3 en 4.4):

- Klasse IA-anti-aritmica zoals kinidine en disopyramide
- Klasse III-anti-aritmica zoals amiodaron en sotalol
- Andere geneesmiddelen zoals bepridil, cisapride, sultopride, thioridazine, methadon, erythromycine i.v., vincamine i.v., halofantrine, pentamidine, sparfloxacin (zie rubriek 4.3)

Levodopa door wederzijds antagonisme van de effecten tussen levodopa en antipsychotica.

Amisulpride kan het effect van dopamineagonisten zoals bromocriptine of ropirinol, tegengaan.

#### *Niet aanbevolen combinaties:*

Amisulpride kan de effecten van alcohol versterken.

Geneesmiddelen die het risico op torsade de pointes verhogen of het QT-interval verlengen:

- Geneesmiddelen die bradycardie kunnen veroorzaken, inclusief beta-blokkers. Bradycardie veroorzakende calciumantagonisten zoals diltiazem, verapamil, clonidine, guanfacine en digoxine.
- Geneesmiddelen die de verstoorde elektrolytenbalans induceren: diuretica die het kaliumgehalte verlagen, stimulerende laxemiddelen, i.v. amfotericine B, glucocorticoiden en tetracosactiden. Hypokaliëmie moet worden aangepast.
- Anti-psychootische geneesmiddelen zoals pimozide en haloperidol, imipramine antidepressiva, lithium.

*Combinaties waarmee rekening gehouden moet worden:*

- CZS-onderdrukkende middelen zoals narcotica, anesthetica, analgetica, sedatieve H1-antihistaminica, barbituraten, benzodiazepinen en andere anxiolytische geneesmiddelen, clonidine en derivaten.
- Anti-hypertensieve geneesmiddelen en andere hypotensieve geneesmiddelen.
- Gelijktijdige toediening van clozapine kan leiden tot een verhoogde plasmaconcentratie van amisulpride.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Amisulpride liet geen directe of indirecte schadelijke effecten tijdens de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, geboorte of postnatale ontwikkeling zien bij dieren. Er werd wel een lagere vruchtbaarheid geassocieerd met het farmacologische effect van het geneesmiddel (prolactinegemedieerd effect) gevonden. Er werden geen teratogene effecten van amisulpride opgemerkt. Er zijn zeer beperkte klinische gegevens over de toediening van het geneesmiddel bij zwangere vrouwen. Daarom werd de veiligheid van amisulpride tijdens de zwangerschap bij mensen niet vastgesteld. Gebruik van het geneesmiddel tijdens de zwangerschap is niet aanbevolen, tenzij het voordeel opweegt tegen het mogelijke risico. Pasgeborenen blootgesteld aan antipsychotica (waaronder amisulpride) tijdens het derde trimester van de zwangerschap lopen na de geboorte risico op bijwerkingen, waaronder extrapiramidale- en/of ontwenningssymptomen die in ernst en duur kunnen variëren (zie rubriek 4.8). Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of eetstoornissen. Pasgeborenen moeten dus zorgvuldig gemonitord worden.

##### Borstvoeding

Het is niet duidelijk of amisulpride wordt uitgescheiden in de moedermelk. Borstvoeding is daarom gecontra-indiceerd.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Amisulpride kan slaperigheid veroorzaken en daardoor ook het vermogen om voertuigen te besturen en machines te bedienen verminderen, zelfs bij gebruik in de aanbevolen doses (zie rubriek 4.8).

#### **4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen worden gerangschikt volgens hun frequentie en met inachtneming van de volgende conventie:

- Zeer vaak ( $\geq 1/10$ );
- vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );
- soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ );
- zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ );
- zeer zelden ( $< 1/10.000$ );
- frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen opgegeven in dalende volgorde van ernst. De meest ernstige bijwerking wordt als eerste genoemd.

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Leukopenie, neutropenie
	Zelden	Agranulocytose
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Allergische reacties
Endocriene aandoeningen	Vaak	Hyperprolactinemie, Galactorroe, amenorroe, gynaecomastie, mastodynie en erectiestoornis
	Zelden	Goedaardige hypofysetumor zoals een prolactinoom
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Hyperglykemie, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie
	Zelden	Hyponatriëmie en SIADH (syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon)
Psychische stoornissen	Vaak	Insomnia, angst, agitatie, orgasmedisfunctie
	Soms	Verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Extrapiramidale symptomen (tremor, stijfheid, hypokinesie, hypersalivatie, acathisie, dyskinesie)
	Vaak	Acute dystonie (torticollis spasmodica, oculogyre crisis, trismus), slaperigheid
	Soms	Late dyskinesie (gekenmerkt door ritmische, onwillekeurige bewegingen, hoofdzakelijk van de tong en/of het gezicht, werden gemeld, gewoonlijk na langdurige toediening of stoppen. Anti-Parkinson medicatie is



		ondoeltreffend of kan de symptomen verergeren.) Toevallen
	Zelden	Mogelijk fataal maligne neurolepticasyndroom
Oogaandoeningen	Vaak	Wazig zicht
Hartaandoeningen	Vaak	Verlenging QT-interval
	Soms	Bradycardie
	Zelden	Ventriculaire aritmieën zoals torsade de pointes, ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie, hartstilstand, plotseling overlijden
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypotensie
	Soms	Hypertensie
	Zelden	Gevallen van veneuze tromboembolie, ook gevallen van longembolie, soms fataal, en gevallen van diep-veneuze trombose
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Neuscongestie, aspiratiepneumonie (hoofdzakelijk geassocieerd met andere CZS-onderdrukkers)
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Obstipatie, nausea, braken, droge mond
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Angio-oedeem, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Osteopenie, osteoporose
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Urineretentie
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	Onbekend	Neonataal abstinentiesyndroom
Onderzoeken	Vaak	Gewichtstoename
	Soms	Stijging in leverenzymspiegels, voornamelijk transaminasen

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

#### **4.9 Overdosering**

De ervaring met overdosering van amisulpride is beperkt.

##### Symptomen

Versterking van de bekende farmacologische effecten van de werkzame stof zoals sufheid en sedatie, coma, hypotensie en extrapiramidale symptomen. Fatale uitkomsten werden met name gemeld bij combinaties met andere psychotrope middelen.

##### Behandeling

In gevallen van acute overdosis moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van de inname van meerdere geneesmiddelen. Amisulpride wordt zwak gedialyseerd, hemodialyse niet nuttig om het geneesmiddel te elimineren. Er is geen specifiek antidotum voor amisulpride. Daarom moeten de geschikte ondersteunende maatregelen getroffen worden: nauwlettend toezicht van de vitale functies en continu monitoren van het hart (het risico op verlenging van het QT-interval), tot volledig herstel van de patiënt. Als ernstige extrapiramidale symptomen optreden, moeten anticholinergica toegediend worden. Patiënten die verdacht worden van een overdosis moeten worden gemonitord met een ECG.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Psycholeptica, antipsychotica, benzamiden. ATC-code: N05A L05

Amisulpride bindt selectief met een hoge affiniteit aan humane dopaminerge D<sub>2</sub>-/D<sub>3</sub>-receptorsubtypes, maar heeft geen enkele affiniteit voor de D<sub>1</sub>-, D<sub>4</sub>- en D<sub>5</sub>-receptorsubtypes.

In tegenstelling tot klassieke en atypische neuroleptica heeft amisulpride geen affiniteit voor serotonine-, alfa-adrenerge, H<sub>1</sub>-histamine- en cholinerge receptoren. Bovendien bindt amisulpride niet aan sigmareceptoren.

In onderzoek bij dieren blokkeert amisulpride bij hoge doses de postsynaptische D<sub>2</sub>-receptoren die zich in het limbisch systeem bevinden eerder dan die binnen het striatum. In tegenstelling tot klassieke antipsychotica veroorzaakt het geen katalepsie. Tijdens herhaald gebruik ontwikkelt er zich geen overgevoeligheid voor D<sub>2</sub>-dopaminereceptoren. Bij lage doses blokkeert het preferentieel de presynaptische D<sub>2</sub>-/D<sub>3</sub>-receptoren, waardoor dopamine vrij komt, dat verantwoordelijk is voor de disinhiberende effecten.

Dit atypische farmacologische profiel kan het antipsychotische effect van amisulpride verklaren bij hogere doses door postsynaptische blokkade van de dopaminereceptoren en de werkzaamheid op de negatieve symptomen bij lagere doses veroorzaakt door de blokkade van presynaptische dopaminereceptoren.

#### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Bij de mens vertoont amisulpride twee absorptiepieken: een die snel bereikt wordt, een uur na de toediening, en een tweede tussen 3 en 4 uur na de toediening. De overeenkomstige plasmaconcentraties liggen op  $39 \pm 3$  en  $54 \pm 4$  nanogram/ml na een dosis van 50 mg.

Het distributievolume is 5,8 l/kg, de plasma-eiwitbinding is laag (16%) en er worden geen geneesmiddelinteracties vermoed.

De absolute bio-beschikbaarheid is 48%.

Amisulpride wordt in beperkte mate gemetaboliseerd: twee inactieve metabolieten, die ongeveer 4% van de dosis uitmaken, zijn geïdentificeerd. Er is geen stapeling van amisulpride en de farmacokinetiek verandert niet na de toediening van herhaaldelijke doses. De eliminatiehalfwaardetijd van amisulpride is ongeveer 12 uur na een orale dosis.

Amisulpride wordt onveranderd geëlimineerd in de urine. 50% van een intraveneuze dosis wordt uitgescheiden via de urine, waarvan 90% in de eerste 24 uur. De renale klaring is in orde van 20 l/uur of 330 ml/min.

Het kinetisch profiel van amisulpride wordt niet beïnvloed door inname van voedsel. Een koolhydraatrijke maaltijd (met 68% vochtinhoud) vermindert de AUC, T<sub>max</sub> en C<sub>max</sub> van amisulpride significant, maar er werden geen veranderingen waargenomen na een vetrijke maaltijd. De significantie van deze bevindingen voor routinematig klinisch gebruik is niet bekend.

#### *Leverinsufficiëntie*

Gezien de zwakke metabolisatie van het geneesmiddel hoeft de dosering niet aangepast te worden bij patiënten met leverinsufficiëntie.

#### *Nierinsufficiëntie*

De eliminatiehalfwaardetijd verandert niet bij patiënten met nierinsufficiëntie, terwijl de systemische klaring vermindert met een factor 2,5 tot 3. De AUC van amisulpride bij licht nierfalen was twee keer groter en bijna tien keer groter bij matig nierfalen (zie rubriek 4.2). De ervaring is echter beperkt en er zijn geen gegevens met doseringen boven 50 mg.

Amisulpride wordt zeer beperkt gedialyseerd.

#### *Ouderen*

De beperkte farmacokinetische gegevens bij ouderen (> 65 jaar) tonen aan dat een stijging van 10-30% in de C<sub>max</sub>, T<sub>½</sub> en AUC zich voordoet na een eenmalige orale dosis van 50 mg. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor herhaalde toediening.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Een algemeen overzicht van de voltooide veiligheidsonderzoeken wijst erop dat amisulpride geen algemeen,

orgaan-specifiek, teratogeen, mutageen of carcinogeen risico inhoudt. De veranderingen waargenomen bij ratten en honden bij doses onder de maximaal verdraagbare dosis zijn ofwel farmacologische effecten of hebben geen grote toxicologische significantie onder deze omstandigheden. Vergeleken met de maximale aanbevolen doseringen bij de mens zijn de maximaal verdraagbare doses respectievelijk 2 en 7 keer groter bij ratten (200 mg/kg/dag) en honden (120 mg/kg/dag), met betrekking tot de AUC. Er is geen carcinogeen risico, relevant voor de mens, gevonden bij muizen (tot 120 mg/kg/dag) en ratten (tot 240 mg/kg/dag), in achtung nemend dat de toegediende dosis aan de rat overeenkomt met een 1,5 – 4,5 hogere AUC dan bij de mens te verwachten is. Reproductieonderzoeken uitgevoerd bij ratten, konijnen en muizen lieten geen carcinogeen potentieel zien.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat,  
Natriumzetmeelglycolaat type A,  
Hypromellose 2910 E5,  
Cellulose microkristallijn PH-101,  
Magnesiumstearaat.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Dit geneesmiddel heeft geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aktiprol 50 mg tabletten: PVC/PE/PVDC-Alu blisterverpakkingen of PVC/PVDC-Alu blisterverpakkingen met 12, 30, 90 en 100 tabletten.

Aktiprol 100 mg, 200 mg en 400 mg tabletten: PVC/PE/PVDC-Alu blisterverpakkingen of PVC/PVDC-Alu blisterverpakkingen met 30, 90 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Prolepha Research BV

De Waterman 15B

4891 TL Rijsbergen, Nederland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Aktiprol 50 mg tabletten, RVG 122727

Aktiprol 100 mg tabletten, RVG 122729

Aktiprol 200 mg tabletten, RVG 122730

Aktiprol 400 mg tabletten, RVG 122731

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 november 2019

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 24 maart 2020