

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Acemap 20 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Acemap 20 mg tabletten bevatten 20 mg penfluridol.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Acemap bevat per tablet 98,3 mg lactose (als 103,5 mg lactosemonohydraat) en 18,0 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot gebroken witte, biconvexe, ronde tablet met een diameter van 8 mm en een dikte van 3 mm. De tabletten hebben aan één zijde een breukstreep in het midden en aan de andere zijde de inscriptie 'Acemap'. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Acemap is geïndiceerd als onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Acemap dient eenmaal per week te worden ingenomen. De startdosering is 10-20 mg per week. De dosering kan op geleide van de respons met wekelijkse intervallen worden getitreerd tot een optimale dosering. De gebruikelijke wekelijkse onderhoudsdosering is 20-60 mg per week (spreiding 5 mg tot 160 mg). Doseringen van meer dan 100 mg per week mogen alleen onder nauwlettend medisch toezicht worden toegediend.

Bij patiënten die van andere antipsychotica overschakelen naar Acemap, wordt aanbevolen de bestaande therapie geleidelijk af te bouwen terwijl de initiële dosering van Acemap geleidelijk wordt verhoogd naar gelang de gewenste klinische uitkomst.

Speciale populaties

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met een nierfunctiestoornis. Bij toediening is voorzichtigheid geboden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Patiënten met een leverfunctiestoornis

De beperkte farmacokinetische gegevens wijzen erop dat penfluridol voornamelijk via de lever wordt uitgescheiden. Bij toediening is voorzichtigheid geboden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Ouderen

Penfluridol moet voorzichtig worden gebruikt bij ouderen vanwege het mogelijke risico op hypotensie, sedatie of extrapiramidale symptomen (EPS) en in geval van nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4). De startdosering moet daarom 10 mg zijn.

Pediatische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van penfluridol bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De tabletten worden met water ingenomen. Patiënten dienen de tabletten in relatie tot voedselinname altijd op dezelfde wijze in te nemen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor difenylbutylpiperidine-derivaten
- Depressie van het centrale zenuwstelsel
- Comateuze toestand
- Ziekte van Parkinson/patiënten met parkinsonisme

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie (en aandoeningen die predisponeren voor epilepsie, zoals alcoholontwenning of hersenletsel), aangezien antipsychotica, vooral fenothiazinen enz., de prikkel drempel kunnen verlagen. Er zijn acute onthoudingsverschijnselen, waaronder misselijkheid, braken, zweten en slapeeloesheid, beschreven na abrupte stopzetting van difenylbutylpiperidine en vergelijkbare geneesmiddelen. Ook is melding gemaakt van het optreden van extrapiramidale bewegingsstoornissen (zoals acathisie, dystonie en dyskinesie). Daarom wordt geleidelijke ontwenning aanbevolen.

Voorvallen gerelateerd aan het zenuwstelsel

Extrapiramidale symptomen

Net als bij alle neuroleptica kunnen extrapiramidale symptomen optreden (zie rubriek 4.8). Antiparkinsonmiddelen van het anticholinerge type kunnen zo nodig worden voorgeschreven, maar dienen niet standaard preventief te worden voorgeschreven (zie tardieve dyskinesie hierna).

Tardieve dyskinesie

Bij langdurige antipsychotische behandeling (vooral in het geval van hoge doses) kan tardieve dyskinesie ontwikkelen. Deze symptomen kunnen tijdelijk verergeren of zelfs nog ontstaan na stopzetting van de behandeling. De kans op irreversibiliteit is groter bij oudere patiënten en bij patiënten met hersenletsel. Aanbevolen wordt patiënten vanaf 3-6 maanden na het begin van de behandeling periodiek te monitoren op tekenen van tardieve dyskinesie. Voordat de behandeling wordt gestart, moeten patiënten over dit risico worden geïnformeerd.

Er is geen behandeling voor tardieve dyskinesie bekend. Antipsychotica kunnen de aandoening maskeren, net als anticholinerge stoffen. Hoewel deze laatste niet predisponeren voor tardieve dyskinesie, mogen ze niet standaard worden gebruikt om de parkinsonachtige effecten van antipsychotica te maskeren, omdat ze de vroege tekenen van tardieve dyskinesie kunnen maskeren.

Neuroleptisch maligne syndroom (NMS)

Net als andere neuroleptica kan Acemap het neuroleptisch maligne syndroom veroorzaken (hyperthermie, extreme rigiditeit en autonome instabiliteit). Hierbij kan ook het volgende optreden: verhoging van creatinekinase in serum en leukocytose, tachypneu, bewustzijnsveranderingen en profuus zweten. Rabdomyolyse en de hiermee gepaard gaande nierinsufficiëntie kunnen levensbedreigend zijn. De antipsychotische behandeling moet onmiddellijk worden gestaakt en er moet een passende medische behandeling worden gegeven.

Cardiovasculaire gebeurtenissen

Net als andere geneesmiddelen uit de therapeutische klasse van antipsychotica kan penfluridol QT-verlenging veroorzaken. Aanhoudend verlengde QT-intervallen kunnen het risico op maligne aritmieën verhogen. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer penfluridol wordt gebruikt bij gevoelige personen (met hypokaliëmie, hypomagnesiëmie of genetische aanleg) en bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen, bv. QT-verlenging, geleidingsstoornissen, ernstige bradycardie (< 50 slagen per minuut), een recent acuut myocardinfarct, gedecompenseerd hartfalen of cardiale aritmie.

Voorzichtigheid is ook geboden wanneer penfluridol wordt voorgeschreven in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5).

Orthostatische hypotensie

Een anti- α 1-adrenerg effect kan leiden tot orthostatische hypotensie. Bij patiënten met spastische paralyse dient penfluridol zorgvuldig te worden gedoseerd.

Veneuze trombo-embolie (VTE)

Er zijn gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld in combinatie met antipsychotica. Omdat patiënten die met antipsychotica worden behandeld, vaak risicofactoren voor veneuze trombo-embolie vertonen, moeten vóór en tijdens behandeling met Acemap alle mogelijke risicofactoren voor veneuze trombo-embolie worden geïdentificeerd en dienen er voorzorgsmaatregelen te worden getroffen.

Psychische effecten

Bij geagiteerde of agressieve patiënten moet Acemap worden gecombineerd met meer sederende psychotrope geneesmiddelen, omdat Acemap nauwelijks sederend is. Neuroleptica kunnen depressie verergeren en bepaalde symptomen kunnen als gevolg van het gebruik van neuroleptica ten onrechte als depressieve symptomen worden beschouwd. Gelijktijdige behandeling met andere antipsychotica dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Hyperprolactinemie

Een hormonaal effect van antipsychotische neuroleptica is hyperprolactinemie, wat kan leiden tot galactorroe, gynaecomastie, oligomenorroe of amenorroe, en erectiele disfunctie.

Onderzoek in weefselculturen duidt erop dat de celgroei in borsttumoren bij de mens mogelijk wordt gestimuleerd door prolactine. Hoewel in klinisch en epidemiologisch onderzoek tot nu toe geen duidelijk verband met de toediening van antipsychotica is aangetoond, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een relevante medische voorgeschiedenis. Voorzichtigheid is geboden wanneer

penfluridol wordt gebruikt bij patiënten met reeds bestaande hyperprolactinemie en bij patiënten met mogelijke prolactineafhankelijke tumoren.

Regulering van de lichaamstemperatuur

Aan antipsychotica wordt de eigenschap toegeschreven dat ze het vermogen van het lichaam om de kerntemperatuur te verlagen, verstoren. Gepaste zorg wordt aanbevolen wanneer penfluridol wordt voorgeschreven aan patiënten die in omstandigheden verkeren die ertoe kunnen bijdragen dat de kerntemperatuur van het lichaam stijgt, bv. zware inspanning, blootstelling aan extreme hitte, gelijktijdige medicatie met anticholinerge werking of onderhevigheid aan uitdroging.

Nieren en urinewegen

Vanwege de beperkte ervaring en onvolledige farmacokinetische gegevens (zie rubriek 5.2) is voorzichtigheid geboden wanneer Acemap wordt gebruikt bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

Gebruik bij ouderen

Bij oudere patiënten is nauwlettend toezicht nodig, omdat zij extra vatbaar zijn voor bijwerkingen als sedatie, hypotensie, verwardheid en ontregeling van de lichaamstemperatuur. Bovendien kunnen oudere patiënten gevoeliger zijn, vooral voor de extrapiramidale effecten (zie rubriek 4.2).

Cerebrovasculaire gebeurtenissen

In gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij patiënten met dementie die werden behandeld met bepaalde atypische antipsychotica, werd een ongeveer driemaal zo hoog risico op cerebrovasculaire bijwerkingen waargenomen. Het mechanisme achter dit verhoogde risico is niet bekend. Voor andere antipsychotica of andere patiëntenpopulaties kan een verhoogd risico niet worden uitgesloten. Penfluridol moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor een CVA (zie rubriek 4.2).

Verhoogde mortaliteit bij ouderen met dementie

Uit gegevens van twee grote observationele onderzoeken is gebleken dat ouderen met dementie die met antipsychotica worden behandeld, een licht verhoogd risico op overlijden hebben in vergelijking met ouderen die niet worden behandeld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een goede schatting van de precieze omvang van het risico te geven en de oorzaak van het verhoogde risico is niet bekend.

Acemap is niet toegelaten voor de behandeling van gedragsstoornissen bij dementie.

Hulpstoffen

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Sucrose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Net als andere vergelijkbare geneesmiddelen kan penfluridol de werking versterken van middelen die depressie van het centrale zenuwstelsel veroorzaken, zoals alcohol, sedativa, hypnotica of krachtige

analgetica. Hoewel penfluridol geen ademhalingsdepressie veroorzaakt, kan het de door morfinomimetica veroorzaakte ademhalingsdepressie versterken.

De anticholinerge effecten van atropine of andere geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen kunnen worden versterkt. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen als metoclopramide, piperazine of antiparkinsonmiddelen kan het risico op extrapiramidale effecten, zoals tardieve dyskinesie, verhogen. Gecombineerd gebruik van antipsychotica en lithium of sibutramine is in verband gebracht met een verhoogd risico op neurotoxiciteit.

Antipsychotica kunnen de myocarddeprimerende effecten van kinidine versterken en de absorptie van corticosteroiden en digoxine vergroten. Het hypotensieve effect van vaatverwijdende antihypertensiva, zoals hydralazine en α -blokkers (bv. doxazosine), of methyldopa kan worden versterkt.

Net als bij andere antipsychotica is voorzichtigheid geboden wanneer penfluridol wordt voorgeschreven in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, en met geneesmiddelen die elektrolytstoornissen (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie) of bradycardie veroorzaken.

Enkele relevante klassen zijn:

- antiaritmica uit klasse Ia en III (bv. kinidine, amiodaron, sotalol, dofetilide)
- bepaalde antipsychotica (bv. thioridazine)
- bepaalde macroliden (bv. azitromycine)
- bepaalde antihistaminica
- bepaalde quinolon-antibiotica (bv. moxifloxacin)

De bovenstaande lijst is niet uitputtend. Andere individuele geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval significant verlengen (bv. cisapride, lithium) dienen te worden vermeden.

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze elektrolytstoornissen veroorzaken, zoals thiazidediuretica (hypokaliëmie), en geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de plasmaconcentratie van penfluridol verhogen, dienen eveneens met voorzichtigheid te worden gebruikt, omdat ze het risico op QT-verlenging en maligne aritmieën kunnen verhogen (zie rubriek 4.4).

Antipsychotica kunnen de effecten van adrenaline en andere sympathicomimetica antagoneren en de antihypertensieve effecten van guanethidine en mogelijk van clonidine en vergelijkbare anti-adrenerge stoffen omkeren. Antipsychotica kunnen ook het effect van levodopa, adrenerge geneesmiddelen en anti-epileptica verminderen.

Het metabolisme van tricyclische antidepressiva kan worden geremd en de regulering van diabetes kan worden verstoord.

Het is niet bekend of penfluridol CYP-enzymen remt. Daarom kan niet worden uitgesloten dat penfluridol mogelijk het metabolisme van andere, gelijktijdig met penfluridol toegediende geneesmiddelen remt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van penfluridol bij zwangere vrouwen.

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Acemap wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder penfluridol) lopen risico op bijwerkingen, waaronder extrapiramidale symptomen en/of onthoudingsverschijnselen, die kunnen variëren in ernst en duur na de bevalling. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, somnolentie, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom zorgvuldig worden gemonitord.

Borstvoeding

Het is niet bekend of penfluridol in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Acemap moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn meldingen van bijwerkingen bij de mens, zoals hyperprolactinemie, galactorroe, amenorroe, verminderd libido, erectiele disfunctie en ejaculatiestoornis (zie rubriek 4.8). Deze bijwerkingen kunnen een negatieve invloed op de vrouwelijke en/of mannelijke seksuele functie en vruchtbaarheid hebben.

Als klinisch significante hyperprolactinemie, galactorroe, amenorroe of seksuele disfunctie optreedt, dient dosisverlaging (indien mogelijk) of stopzetting te worden overwogen. De effecten zijn reversibel bij stopzetting.

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

Acemap heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Penfluridol kan sufheid veroorzaken en daardoor de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen verminderen. De alertheid kan verminderd zijn, vooral in het begin van de behandeling of na alcoholgebruik; patiënten dienen te worden gewaarschuwd voor dit gevaar en het advies te krijgen om niet te rijden en geen machines te bedienen totdat hun gevoeligheid bekend is. Patiënten mogen niet rijden als ze wazig zien.

4.8 Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen zijn dosisafhankelijk. De frequentie en ernst zijn het meest uitgesproken in de beginfase van de behandeling en nemen tijdens voortgezette behandeling af.

Er kunnen extrapiramidale reacties optreden, vooral in de beginfase van de behandeling. In de meeste gevallen kunnen deze bijwerkingen afdoende onder controle worden gehouden door verlaging van de dosering en/of het gebruik van antiparkinsonmiddelen.

Tijdens behandeling met penfluridol, in het begin van de behandeling en/of bij verhoging van de dosering kunnen de volgende extrapiramidale aandoeningen afzonderlijk of gelijktijdig optreden:

- Dosisafhankelijke parkinsonachtige symptomen (hypokinetisch of hypokinetisch-rigide syndroom)
- Acute dyskinetische dystone symptomen
- Dosisafhankelijke acathisie

Routinematig profylactisch gebruik van antiparkinsonmiddelen wordt niet aanbevolen.

Antiparkinsonmiddelen verlichten tardieve dyskinesie niet en kunnen die zelfs verergeren. Het wordt aanbevolen de dosering te verlagen of, indien mogelijk, behandeling met penfluridol te staken.

Bijwerkingen worden vermeld per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

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

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	niet bekend	overgevoeligheid
Endocriene aandoeningen	niet bekend	verhoogd bloedprolactine
Psychische stoornissen	vaak	insomnia, zenuwachtigheid, agitatie
	niet bekend	verminderd libido
Zenuwstelselaandoeningen	zeer vaak	duizeligheid, somnolentie
	vaak	extrapiramidale aandoening, acathisie, hoofdpijn, tremor, stoornis van aandacht, spierrigiditeit, parkinsonisme
	zelden	dyskinesie
	niet bekend	tardieve dyskinesie; neuroleptisch maligne syndroom (NMS)
Oogaandoeningen	vaak	wazig zien
Hartaandoeningen	niet bekend	tachycardie, Torsade de Pointes, ventrikelfibrilleren
Maagdarmsstelselaandoeningen	zeer vaak	droge mond, braken, speekselhypersecretie, constipatie
	soms	buikpijn, nausea
Huid- en onderhuidaandoeningen	soms	pruritus, huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	soms	spierspasmen

Bloedvataandoeningen	niet bekend	orthostatische hypotensie
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	niet bekend	geneesmiddelontwenningssyndroom, neonataal (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	vaak	falende zaadlozing, erectiele disfunctie
	soms	amenorroe
	niet bekend	gynaecomastie, galactorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vaak	asthenie, vermoeidheid
	niet bekend	ontregeling van lichaamstemperatuur, hypothermie
Onderzoeken	vaak	verhoogd gewicht
	niet bekend	elektrocardiogram QT-interval verlengd

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In het algemeen zijn de klachten en verschijnselen van overdosering van Acemap een versterking van de bekende farmacologische effecten. De opvallendste hiervan zijn ernstige extrapiramidale symptomen, hypotensie of sedatie. Er moet rekening worden gehouden met het risico op hartaritmieën, mogelijk gepaard gaande met QT-verlenging en ventriculaire aritmieën, waaronder Torsade de Pointes. Er zijn echter beschrijvingen van patiënten die een goede tolerantie vertonen bij een wekelijkse dosis van 160-200 mg en zelfs bij een dagelijkse dosis van 120 mg.

Behandeling:

Er is geen specifiek antidotum. De behandeling moet ondersteunend zijn. Er moet rekening worden gehouden met de langdurige werking van penfluridol. De behandeling dient te bestaan uit maaglediging en toediening van geactiveerde kool en een osmotisch laxans (natriumsulfaat).

Opname op een intensievecareafdeling is noodzakelijk. Comateuze patiënten dienen te worden beademd. Bij ademhalingsdepressie kan kunstmatige beademing nodig zijn; het ECG dient continu te worden gemonitord totdat het weer normaal is.

Behandel de bloeddrukdaling door het circulerende bloedvolume aan te vullen met plasma of een plasmavervanger. Als het effect onvoldoende is, kan onder meer dopamine worden toegediend. Ernstige aritmieën moeten met de gangbare antiaritmica worden behandeld. Kinidine en procaïnamide zijn gecontra-indiceerd. Extrapiramidale aandoeningen kunnen het beste worden

behandeld met een antiparkinsonmiddel met een anticholinerg effect. In ernstige gevallen is parenterale behandeling nodig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antipsychotische neuroleptica, ATC-code: N05AG03

Werkingsmechanisme

Penfluridol is een oraal werkzaam neurolepticum uit de difenylbutylpiperidine-groep met een lange werkingsduur (één week bij therapeutische dosis). Minimale antiserotonerge (5-HT₂-receptoren) en adrenolytische (α -1-receptoren) activiteit is beschreven. Penfluridol is werkzaam tegen wanen en hallucinaties, vermoedelijk door een interactie in de mesocorticale en limbische weefsels en activiteit ter hoogte van de basale ganglia (nigrostriatale banen). Deze laatste activiteit is waarschijnlijk de oorzaak van de extrapiramidale bijwerkingen (dystonie, acathisie en parkinsonisme).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het werkzaamheidsprofiel van penfluridol is vergelijkbaar met dat van andere typische antipsychotica, zowel orale als depotpreparaten. Er zijn gegevens die duiden op een lager uitvalpercentage met penfluridol op de middellange termijn vergeleken met typische depotantipsychotica.

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn de bekende bijwerkingen van (typische) antipsychotica, d.w.z. EPS, slaapstoornissen, somnolentie, duizeligheid, motorische disfunctie en maag-darmeetfecten.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van penfluridol bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Piekplasmaspiegels worden ongeveer 7 uur na orale toediening bereikt. Na enkelvoudige doses van 20 en 40 mg namen C_{max} en AUC_{0-t} evenredig met de dosis toe. Daarnaast is melding gemaakt van dosisproportionele farmacokinetiek in de steady-state. Er is geen informatie beschikbaar over het effect van voeding op de absorptie van penfluridol. De tabletten dienen in relatie tot voedselinname steeds op dezelfde wijze te worden toegediend, bij voorkeur zonder voedsel.

De interindividuele variabiliteit in de farmacokinetiek van penfluridol is matig tot hoog. Na een enkele dosis bedroeg de interindividuele variabiliteit bij de 20mg-dosis 74% voor C_{max} en 57% voor AUC_{0-t} en bij de 40mg-dosis 47% voor C_{max} en 37% voor AUC_{0-t}.

Distributie

De plasma-eiwitbinding is ongeveer 98%. Penfluridol wordt verspreid naar vetweefsels en passeert de bloed-hersenbarrière.

Biotransformatie

Penfluridol wordt uitgebreid gemetaboliseerd door middel van splijting van het molecuul door oxidatieve N-dealkylatie op de tertiaire amine tot een difenylboterzuur-metaboliet. Deze metaboliet

wordt verder omgezet in een β -glucuronide door β -glucuronideconjugatie en in een zure metaboliet. De specifieke enzymen die bij de biotransformatie van penfluridol betrokken zijn, zijn niet beschreven.

Eliminatie

Na een enkele geregistreerde dosis van 20 mg wordt penfluridol voor ongeveer 30% in de urine en 15% in de feces uitgescheiden, voornamelijk als metabolieten. Minder dan 1% van de dosis werd als onveranderd penfluridol teruggevonden in de urine en slechts ongeveer 4% van de dosis werd als onveranderd penfluridol teruggevonden in de feces, wat erop wijst dat penfluridol uitgebreid wordt gemetaboliseerd. De eliminatie van radioactiviteit was traag en in de eerste 7 dagen werd slechts ongeveer de helft van de toegediende radioactieve dosis teruggevonden in urine-extracten (ongeveer 30%) en feces-extracten (ongeveer 20%). De difenylboterzuur-metaboliet, die alleen in de urine werd uitgescheiden, werd voornamelijk als het β -glucuronideconjugaat ervan aangetroffen. De zure metaboliet werd ongeconjugeerd in zowel urine als feces aangetroffen. De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 4 tot 7 dagen.

Speciale patiëntengroepen

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over ouderen en patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit of carcinogeen potentieel.

Er zijn geen relevante niet-klinische gegevens over reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Sucrose
Maiszetmeel
Gepregelatineerd maiszetmeel
Crospovidon type A
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Acemap 20 mg tabletten in blisterverpakking: 12 maanden
Acemap 20 mg tabletten in container: 12 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Acemap 20mg-tabletten worden verpakt in:

een transparante PVC/PE/PVDC-Alu-blisterverpakking met 10 tabletten in een kartonnen doos of een witte HDPE-container van 50 ml met witte PP-sluiting die moeilijk te openen is voor kinderen met 50 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Ace Pharmaceuticals BV
Schepenveld 41
3891 ZK Zeewolde
Nederland

T: +31 36 5227201
E: medinfo@ace-pharm.nl

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

RVG 129179

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 september 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST