

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amisulpride EG 50 mg tabletten
Amisulpride EG 100 mg tabletten
Amisulpride EG 200 mg tabletten
Amisulpride EG 400 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Amisulpride 50 mg
Amisulpride 100 mg
Amisulpride 200 mg
per tablet.

Amisulpride 400 mg
per filmomhulde tablet.

Hulpstof met bekend effect: lactose.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

50 mg

Tablet.

Witte, ronde, platte tablet met een breukstreep.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

100 mg

Tablet.

Witte, ronde, platte tablet met een breukstreep.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

200 mg

Tablet.

Witte, ronde, platte tablet met een breukstreep.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

400 mg

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte, ovale tablet met een breukstreep.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van schizofrenie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Algemeen genomen, geldt het volgende:

- als de dagelijkse dosis \leq 400 mg is, moet deze als eenmalige gift per dag worden toegediend;
- doses hoger dan 400 mg moeten in twee giften per dag worden toegediend.

Acute psychotische episoden

De behandeling kan worden gestart met intramusculaire toediening van een maximale dosis van 400 mg/dag gedurende enkele dagen en daarna kan op orale toediening worden overgeschakeld.

De aanbevolen dosering bij orale toediening bedraagt 400 tot 800 mg per dag. De maximale dosering mag niet hoger zijn dan 1200 mg per dag. De veiligheid van doses hoger dan 1200 mg per dag werd niet grondig geëvalueerd. Bijgevolg mogen deze doses niet worden gebruikt.

De dosering moet daarna worden gehandhaafd of aangepast aan de respons van de patiënt.

Elke onderhoudsbehandeling moet individueel worden vastgesteld met de laagste werkzame dosis.

Dominerende negatieve episoden

De aanbevolen dosering bedraagt 50 tot 300 mg per dag. De dosis moet individueel worden aangepast. De optimale dosis bedraagt ongeveer 100 mg per dag.

Kinderen en adolescenten

De werkzaamheid en veiligheid van amisulpride bij adolescenten in de puberteitsleeftijd tot 18 jaar oud werden niet vastgesteld. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van amisulpride bij adolescenten met schizofrenie. Daarom mag amisulpride niet worden gebruikt bij adolescenten in de puberteitsleeftijd tot 18 jaar oud. Aangezien de veiligheid niet is vastgesteld, is het gebruik van amisulpride gecontra-indiceerd bij kinderen en adolescenten jonger dan 15 jaar (zie rubriek 4.3).

Ouderen

De veiligheid van amisulpride werd bij een gering aantal oudere patiënten onderzocht. Amisulpride moet in deze populatie met bijzondere voorzichtigheid worden gebruikt gezien het mogelijke risico op hypotensie of sedatie. Daarenboven kan, als gevolg van nierinsufficiëntie, een dosisverlaging vereist zijn (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

Aangezien amisulpride via de nieren wordt geëlimineerd, moet in geval van nierinsufficiëntie de dosis bij patiënten met een creatinineklaring (CR_{CL}) tussen 30 en 60 ml/min tot de helft worden vermindert en bij patiënten met een creatinineklaring tussen 10 en 30 ml/min tot een derde.

Aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ($CR_{CL} < 10$ ml/min), is bij deze patiënten extra controle vereist (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Aangezien amisulpride weinig gemetaboliseerd wordt, is een dosisverlaging bij patiënten met leverinsufficiëntie niet vereist.

4.3 Contra-indicaties

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt in de volgende gevallen:

- Overgevoeligheid voor amisulpride of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige hypertensieve reacties werden gemeld bij patiënten met een feochromocytoom die behandeld werden met antidopaminerge geneesmiddelen, waaronder bepaalde benzamiden. Het wordt dan ook afgeraden dit geneesmiddel voor te schrijven aan patiënten met een bekend of vermoed feochromocytoom.
- Kinderen jonger dan 15 jaar, aangezien er geen klinische gegevens beschikbaar zijn over deze leeftijdsgroep.
- Borstvoeding.
- Bekende of vermoede prolactineafhankelijke tumoren (zoals hypofysair prolactinoom of borstkanker).

- In combinatie met:
 - dopaminerge geneesmiddelen die niet voor de behandeling van de ziekte van Parkinson worden aangewend (cabergoline, quinagolide),
 - citalopram, escitalopram, domperidon, hydroxyzine, piperazine (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Mogelijk fataal maligne neuroleptiscasyndroom

Zoals met andere neuroleptica kan een mogelijk fataal maligne neuroleptiscasyndroom (hyperthermie, spierstijfheid, neurovegetatieve stoornissen, bewustzijnsverandering en verhoogd CPK) optreden. In geval van hyperthermie, vooral bij hoge dagelijkse doses, moet elke behandeling met antipsychotica, waaronder amisulpride, worden stopgezet.

Verlenging van het QT-interval

Amisulpride veroorzaakt een dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval. Deze bijwerking, waarvan bekend is dat ze het risico op ernstige ventriculaire aritmieën zoals torsade de pointes kan verhogen, wordt versterkt door de aanwezigheid van bradycardie, hypokaliëmie of een congenitaal of verworven lang QT-interval (combinatie met een geneesmiddel dat het QTc-interval verlengt) (zie rubriek 4.8).

Indien de klinische toestand van de patiënt het mogelijk maakt, moet vóór elke toediening gecontroleerd worden of de volgende factoren, die het risico op deze aritmie zouden kunnen verhogen, afwezig zijn:

- bradycardie minder dan 55 slagen per minuut,
- hypokaliëmie,
- congenitale verlenging van het QT-interval,
- een lopende behandeling met een geneesmiddel dat uitgesproken bradycardie (< 55 slagen per minuut), hypokaliëmie, vermindering van de intracardiale geleiding of verlenging van het QT-interval kan uitlokken (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Het wordt aanbevolen een ecg te maken bij het eerste onderzoek van patiënten die langdurige behandeling met neuroleptica nodig hebben.

Beroerte

In gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij een groep demente ouderen die met bepaalde atypische antipsychotica behandeld werden, werd een driemaal hoger risico op een cerebrovasculair accident vastgesteld ten opzichte van placebo. Het mechanisme van dit verhoogde risico is onbekend. Een risicoverhoging met andere antipsychotica of bij andere patiëntenpopulaties kan niet worden uitgesloten. Dit geneesmiddel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor een beroerte.

Oudere patiënten met dementie

Ouderen met aan dementie gerelateerde psychose die behandeld werden met antipsychotica hebben een verhoogd risico op overlijden.

Analyses van 17 placebogecontroleerde onderzoeken (met een gemiddelde duur van 10 weken) waarvan het grotendeel van de patiënten atypische antipsychotica innamen, tonen dat het risico op overlijden bij met geneesmiddelen behandelde patiënten 1,6 tot 1,7 keer hoger is dan het risico op overlijden bij met placebo behandelde patiënten.

Op het einde van een behandeling met een gemiddelde duur van 10 weken was de verhouding van overlijden bij met geneesmiddelen behandelde patiënten ongeveer 4,5% vergeleken met een verhouding van ongeveer 2,6% in de placebogroep.

Hoewel de oorzaken van overlijden in klinische studies met atypische antipsychotica varieerden, waren de meeste sterfgevallen ofwel van cardiovasculaire (bijv. hartfalen, plotseling overlijden) ofwel van infectieuze aard (bijv. longontsteking).

Epidemiologische studies suggereren dat een behandeling met conventionele antipsychotica, net zoals een behandeling met atypische antipsychotica, de mortaliteit kan verhogen.

De mate waarin de bevindingen van een verhoogde mortaliteit in epidemiologische studies kan worden toegeschreven aan antipsychotica tegenover bepaalde patiëntkenmerken is niet duidelijk.

Veneuze trombo-embolie

Gevalen van veneuze trombo-embolie (VTE) werden gerapporteerd met antipsychotica. Aangezien patiënten die met antipsychotica worden behandeld vaak verworven risicofactoren vertonen voor VTE, dienen alle mogelijke risicofactoren voor VTE te worden geïdentificeerd voor en tijdens de behandeling met Amisulpride EG, en dienen zo nodig voorzorgsmaatregelen te worden genomen (zie rubriek 4.8).

Hyperglykemie/metabool syndroom

Gevalen van hyperglykemie of glucose-intolerantie en het ontstaan of de verergering van diabetes werden gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met bepaalde atypische antipsychotica, waaronder amisulpride (zie rubriek 4.8).

Patiënten die met Amisulpride EG worden behandeld moeten klinische en laboratoriumcontroles ondergaan overeenkomstig de huidige aanbevelingen. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met diabetes of met risicofactoren voor diabetes.

Convulsies

Amisulpride kan de drempel voor convulsies verlagen. Daarom moeten patiënten met antecedenten van convulsies nauwgezet worden opgevolgd tijdens een behandeling met Amisulpride EG.

Bijzondere populaties

Aangezien dit geneesmiddel via de nieren wordt geëlimineerd, moet in geval van nierinsufficiëntie de dosis verminderd worden of moet een alternatieve behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Zoals met elk ander antipsychoticum, is bijzondere voorzichtigheid geboden wanneer amisulpride wordt gebruikt bij ouderen gezien het mogelijke risico op sedatie en hypotensie. Daarenboven kan bij oudere patiënten, als gevolg van nierinsufficiëntie, een dosisverlaging vereist zijn (zie rubriek 4.2).

Zoals met andere antidopaminerge middelen is ook voorzichtigheid geboden wanneer amisulpride wordt voorgeschreven aan patiënten met de ziekte van Parkinson, aangezien het de ziekte kan doen verergeren. Amisulpride mag alleen worden voorgeschreven als een behandeling met neuroleptica niet kan worden vermeden.

Ontwenningssyndroom

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.

Hyperprolactinemie

Amisulpride kan de prolactinewaarden verhogen (zie rubriek 4.8). Patiënten met een voorgeschiedenis van hyperprolactinemie en/of potentieel prolactineafhankelijke tumoren moeten nauwgezet worden gecontroleerd tijdens een behandeling met amisulpride (zie rubriek 4.3).

Goedaardige hypofysetumor

Amisulpride kan de prolactinewaarden verhogen. Er werden gevallen van goedaardige hypofysetumoren, zoals prolactinomen, waargenomen tijdens een behandeling met amisulpride (zie rubriek 4.8). In geval van zeer hoge prolactinewaarden of klinische tekenen van een hypofysetumor

(zoals gezichtsvelddefecten en hoofdpijn), dient een beeldvorming van de hypofyse uitgevoerd te worden. Indien de diagnose van een hypofysetumor wordt bevestigd, moet de behandeling met amisulpride worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Overige

Bij gebruik van antipsychotica, waaronder Amisulpride EG, werden gevallen van leukopenie, neutropenie en agranulocytose gerapporteerd. Onverklaarbare infecties of koorts kunnen een teken zijn van leukopenie (zie rubriek 4.8) en vereisen een onmiddellijk hematologisch onderzoek.

Het wordt afgeraden dit geneesmiddel te gebruiken in combinatie met alcohol, dopaminerge middelen tegen de ziekte van Parkinson, antiparasitaire geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken, methadon, levopoda en andere neuroleptica, en met geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen uitlokken, natriumoxybaat en hydroxychloroquine (zie rubriek 4.5)

Gerelateerd aan de hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Sedativa

Er dient rekening mee te worden gehouden dat de onderdrukkende effecten op het centrale zenuwstelsel van verschillende geneesmiddelen een additief effect kunnen hebben en daarom de alertheid kunnen verminderen. Deze geneesmiddelen zijn onder meer morfinederivaten (analgetica, antitussiva en substitutietherapieën), neuroleptica, barbituraten, benzodiazepines, anxiolytica andere dan benzodiazepines (bijv. meprobamaat), hypnotica, sedatieve antidepressiva (amitriptyline, doxepine, mianserine, mirtazapine, trimipramine), sedatieve H1-antihistaminica, centraal werkende antihypertensiva, baclofen en thalidomide.

Geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen uitlokken

Deze ernstige hartritmestoornis kan worden veroorzaakt door een bepaald aantal geneesmiddelen, al dan niet antiaritmica. Hypokaliëmie (zie geneesmiddelen die hypokaliëmie veroorzaken), bradycardie (zie geneesmiddelen die bradycardie veroorzaken) of een vooraf bestaande aanwezigheid van een congenitale of verworven verlenging van het QT-interval zijn factoren die deze aritmie bevorderen.

De geneesmiddelen die dit ongewenst effect veroorzaken zijn meer bepaald antiaritmica van klasse IA en van klasse III en bepaalde neuroleptica.

Ook andere geneesmiddelen die niet tot deze klassen behoren, vallen hieronder.

Voor dolasetron, erythromycine, spiramycine en vincamine geldt deze interactie alleen bij intraveneuze toediening.

Algemeen genomen, is het gelijktijdige gebruik van twee geneesmiddelen die torsades de pointes veroorzaken gecontra-indiceerd.

Sommige van deze middelen vormen echter een uitzondering op deze regel wegens hun noodzakelijke aard en worden enkel afgeraden met andere geneesmiddelen die torsades de pointes veroorzaken. Deze middelen zijn methadon, hydroxychloroquine, antiparasitaire geneesmiddelen (chloroquine, halofantrine, lumefantrine, pentamidine) en neuroleptica.

Citalopram, escitalopram, domperidon, hydroxyzine en piperazine zijn echter geen uitzonderingen en zijn gecontra-indiceerd met alle geneesmiddelen die torsades de pointes veroorzaken.

Gecontra-indiceerde combinaties

Dopaminerge geneesmiddelen die niet voor de behandeling van de ziekte van Parkinson worden aangewend (cabergoline, quinagolide).

Wederzijds antagonisme van het dopaminerge geneesmiddel en het neurolepticum.

Citalopram, escitalopram, domperidon, hydroxyzine, piperazine

Verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, met name torsades de pointes.

Niet aanbevolen combinaties

Antiparasitaire geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken (chloroquine, halofantrine, lumefantrine, pentamidine)

Verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, met name torsades de pointes.

Indien mogelijk moet een van de twee behandelingen worden stopgezet.

Indien de combinatie niet kan worden vermeden, moet vóór aanvang van de behandeling het QT-interval gecontroleerd worden en het ecg van de patiënt gevolgd worden.

Dopaminerge geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson (amantadine, apomorfine, bromocriptine, entacapon, lisuride, pergolide, piribedil, rasagiline, pramiprexol, rasagiline, ropinirol, rotigotine, selegiline, tolcapon),

Wederzijds antagonisme van het dopaminerge geneesmiddel en het neurolepticum.

Het dopaminerge middel kan psychotische stoornissen veroorzaken of verergeren. Indien het noodzakelijk is om aan patiënten met de ziekte van Parkinson die reeds een dopaminerg middel toegediend krijgen ook een neurolepticum te geven, moet het dopaminerge middel geleidelijk aan afgebouwd worden tot volledige stopzetting van die medicatie (het plots stopzetten van een dopaminerg geneesmiddel houdt voor de patiënt het risico op het ‘maligne neurolepticasyndroom’ in).

Andere geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken: antiaritmica van klasse Ia (kinidine, hydrokinidine, disopyramide) en van klasse III (amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetilide, ibutilide), en andere geneesmiddelen zoals arseentrioxide, difemanil, dolasetron IV, erythromycine IV, levofloxacin, mequitazine, mizolastine, prucalopride, vincamine IV, moxifloxacin, spiramycine IV, toremifene, vandetanib.

Verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, met name torsades de pointes.

Andere neuroleptica die torsades de pointes kunnen veroorzaken (chloorpromazine, cyamemazine, droperidol, flupenthixol, fluphenazine, haloperidol, levomepromazine, pimozide, pipamperon, pipotiazine, sulphiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol)

Verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, met name torsades de pointes.

Alcohol (als drank of hulpstof)

Alcohol versterkt het sedatieve effect van deze middelen.

Door verminderde waakzaamheid kan het besturen van voertuigen en het bedienen van machines gevaarlijk zijn.

Het gebruik van alcoholische dranken en alcoholhoudende geneesmiddelen moet worden vermeden.

Levodopa

Wederzijds antagonisme van levodopa en het neurolepticum.

Bij patiënten met de ziekte van Parkinson moeten de laagste werkzame dosissen van elk van deze geneesmiddelen worden gebruikt.

Methadon

Verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, met name torsades de pointes.

Natriumoxybaat

Toegenomen onderdrukking van het centrale zenuwstelsel. Door verminderde waakzaamheid kan het besturen van voertuigen en het bedienen van machines gevaarlijk zijn.

Hydroxychloroquine

Verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, met name torsades de pointes.

Combinaties die voorzorgen vereisen bij gebruik

Anagrelide

Verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, met name torsades de pointes.

Klinische opvolging en ecg-controle tijdens de combinatietherapie.

Azithromycine, ciprofloxacin, clarithromycine, levofloxacin, norfloxacin, roxithromycine
Verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, met name torsades de pointes.
Klinische opvolging en ecg-controle tijdens de combinatietherapie.

Bètablokkers die gebruikt worden voor hartfalen (bisoprolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol)
Verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, met name torsades de pointes.
Bovendien is er sprake van een vasodilatatoir effect en risico op hypotensie, vooral orthostatische hypotensie (additief effect).
Klinische opvolging en ecg-controle.

Geneesmiddelen die bradycardie veroorzaken (met name antiaritmica van klasse Ia, bètablokkers, bepaalde antiaritmica van klasse II, sommige calciumantagonisten, cardiale glycosiden, pilocarpine, cholinesteraseremmers)
Verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, met name torsades de pointes.
Klinische opvolging en ecg-controle.

Geneesmiddelen die het kaliumgehalte verlagen (diuretica die het kaliumgehalte verlagen en die alleen of in combinatie worden ingenomen, stimulerende laxativa, glucocorticoïden, tetracosactide en amfotericine B IV)
Verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, met name torsades de pointes.
Vooraf bestaande hypokaliëmie corrigeren alvorens het geneesmiddel toe te dienen, de patiënt klinisch volgen en de elektrolyten en het ecg controleren.

Lithium

Risico op het optreden van neuropsychiatrische tekenen die wijzen op het maligne neuroleptiscasyndroom en lithiumtoxiciteit. Regelmatige klinische en laboratoriumcontroles, vooral bij het begin van de combinatietherapie.

Ondansetron

Verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, met name torsades de pointes.
Klinische opvolging en ecg-controle tijdens de combinatietherapie.

Combinaties waarmee rekening moet worden gehouden

Andere sedativa

Toegenomen onderdrukking van het centrale zenuwstelsel.

Door verminderde waakzaamheid kan het besturen van voertuigen en het bedienen van machines gevaarlijk zijn.

Orlistat

Risico op falen van de behandeling bij gelijktijdige toediening van orlistat.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit dierenproeven is geen reproductietoxiciteit gebleken. Er werd een verminderde vruchtbaarheid als gevolg van de farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel (prolactine-effecten) waargenomen. Er werden geen teratogene effecten met amisulpride waargenomen.

Er zijn slechts zeer beperkte klinische gegevens over blootstelling tijdens de zwangerschap. Daarom werd de veiligheid van amisulpride tijdens de zwangerschap bij de mens niet vastgesteld. Het gebruik van amisulpride tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen, tenzij de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap werden blootgesteld aan antipsychotica (waaronder Amisulpride EG), lopen na de bevalling het risico op bijwerkingen, waaronder extrapiramidale symptomen en/of ontweningsverschijnselen die in ernst en in duur kunnen variëren.

Er waren meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of problemen met voeden. Pasgeborenen moeten dus nauwgezet worden opgevolgd.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding in de moedermelk. Borstvoeding is dus gecontra-indiceerd.

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

Patiënten dienen ervoor gewaarschuwd te worden dat dit geneesmiddel sufheid en wazig zicht kan veroorzaken (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentiegroep volgens 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 ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Gegevens uit klinisch onderzoek: De volgende bijwerkingen werden waargenomen in gecontroleerd klinisch onderzoek. Er moet worden opgemerkt dat het in sommige gevallen moeilijk kan zijn om bijwerkingen te onderscheiden van symptomen van de onderliggende aandoening.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak

Extrapiramidale symptomen kunnen optreden (tremor, hypertonie, hypersalivatie, acathisie, hypokinesie, dyskinesie). Bij optimale doses zijn deze symptomen doorgaans matig en gedeeltelijk omkeerbaar na toediening van een anticholinerg antiparkinsonmiddel zonder onderbreking van de behandeling met Amisulpride EG.

De incidentie van dosisafhankelijke extrapiramidale symptomen is erg laag bij patiënten die tussen 50 en 300 mg/dag toegediend krijgen voor de behandeling van overwegend negatieve symptomen.

Vaak

Acute dystonie (torticollis spasmodica, oculogyre crisis, trismus enz.) kan optreden. Deze bijwerking is reversibel bij toediening van een anticholinerg antiparkinsonmiddel zonder stopzetting van de behandeling met amisulpride.

Slaperigheid.

Soms

Tardieve dyskinesie werd gemeld, vooral na langdurige behandeling, gekenmerkt door willekeurige bewegingen van de tong en/of het gezicht.

Anticholinerge antiparkinsonmiddelen zijn niet doeltreffend of kunnen de symptomen zelfs verergeren.

Convulsies.

Psychische stoornissen

Vaak

Insomnia, angst, agitatie, frigiditeit.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak

Constipatie, nausea, braken, droge mond.

Endocriene stoornissen

Vaak

Verhoogde prolactinespiegel in het plasma, reversibel bij stopzetting van de behandeling, die klinische effecten kan veroorzaken, zoals galactorroe, amenorroe, gynaecomastie, pijnlijke borsten en erectiele disfunctie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms

Hyperglykemie (zie rubriek 4.4).

Hartaandoeningen

Vaak

Hypotensie.

Soms

Bradycardie.

Onderzoeken

Vaak

Gewichtstoename.

Soms

Verhoging van leverenzymen, voornamelijk transaminasen.

Immuunsysteemaandoeningen

Soms

Allergische reacties.

POSTMARKETINGGEGEVENS

De volgende bijwerkingen werden spontaan gemeld:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Niet bekend

Leukopenie, neutropenie en agranulocytose (zie rubriek 4.4).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend

Hypertriglyceridemie en hypercholesterolemie.

Hyponatriëmie, syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH).

Psychische stoornissen

Niet bekend

Verwardheid.

Zenuwstelselaandoeningen

Niet bekend

Mogelijk fataal maligne neurolepticasyndroom (zie rubriek 4.4.).

Oogaandoeningen

Niet bekend

Wazig zicht (zie rubriek 4.7).

Endocriene stoornissen

Niet bekend

Goedaardige hypofysetumoren zoals prolactinoom (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Hartaandoeningen

Niet bekend

Verlenging van het QT-interval en ventriculaire aritmieën, zoals torsades de pointes en ventriculaire tachycardie, die kunnen leiden tot ventriculaire fibrillatie, hartstilstand of plotseling overlijden (zie rubriek 4.4).

Bloedvataandoeningen

Niet bekend

GevalLEN van veneuze trombo-embolie, waaronder (soms fatale) gevallen van longembolie en gevallen van diepe veneuze trombose werden gerapporteerd met antipsychotica (zie rubriek 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend

Angio-oedeem, urticaria.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend

Osteopenie, osteoporose.

Zwangerschap, puerperium en perinatale periode

Niet bekend

Neonataal geneesmiddelontwenningssyndroom (zie rubriek 4.6).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend

Neuscongestie.

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 de website: www.fagg.be.

4.9 Overdosering

Tot op heden zijn de gegevens over acute overdosering van amisulpride beperkt. De gemelde tekenen en symptomen kwamen doorgaans voort uit een versterking van de bekende farmacologische effecten van het geneesmiddel, die tot de volgende klinische effecten leidde: slaperigheid, sedatie, coma, hypotensie en extrapiramidale symptomen. Er zijn fatale gevallen gemeld, voornamelijk in combinatie met andere psychotrope middelen.

Er is geen specifiek antidotum voor amisulpride bekend. In geval van acute overdosering moet mogelijke inname van meerdere geneesmiddelen worden overwogen en moeten de gepaste maatregelen worden getroffen:

- Nauwgezette controle van de vitale parameters.
- Continue cardiale controle (risico op een verlenging van het QT-interval) totdat de patiënt hersteld is.
- In geval van ernstige extrapiramidale symptomen moeten anticholinergica worden toegediend.
- Aangezien amisulpride slechts weinig dialyseerbaar is, heeft hemodialyse voor de eliminatie van dit geneesmiddel weinig zin.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antipsychoticum, ATC-code: N05AL05.

Amisulpride is een antipsychoticum uit de groep van de gesubstitueerde benzamiden.

Het farmacodynamische profiel wordt gekenmerkt door een selectieve en overheersende affiniteit voor D2- en D3-dopaminerge receptoren van het limbische systeem. Amisulpride heeft geen affiniteit voor serotoninereceptoren of voor andere histaminerge, cholinerge en adrenerge neuroreceptoren.

In dierproeven blokkeerde amisulpride, in hoge doses, eerder de dopaminerge receptoren in het mesolimbische systeem dan die in het striatum. Deze specifieke affiniteit kan verklaren waarom de antipsychotische effecten van amisulpride overheersen op de extrapiramidale effecten.

In lage doses blokkeert amisulpride preferentieel de presynaptische D2/D3-dopaminerge receptoren, wat de werking van dit middel op de negatieve symptomen kan verklaren.

In een dubbelblinde gecontroleerde studie versus haloperidol bij 191 patiënten met acute schizofrenie werd amisulpride in verband gebracht met een significant grotere verbetering van de negatieve symptomen dan de comparator.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij de mens vertoont amisulpride twee absorptiepieken: de eerste piek wordt snel bereikt, namelijk één uur na toediening, de tweede wordt drie tot vier uur na toediening bereikt.

De respectievelijke plasmaconcentraties bedragen 39 ± 3 en 54 ± 4 ng/ml na toediening van een dosis van 50 mg.

Het distributievolume bedraagt 5,8 l/kg. De binding aan plasma-eiwitten is gering (16%) zodat op dit niveau geen geneesmiddeleninteracties worden vermoed. De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt 48%.

Amisulpride wordt slechts weinig gemetaboliseerd: twee inactieve metabolieten werden geïdentificeerd, die ongeveer 4% van de totaal geëlimineerde hoeveelheid vertegenwoordigen.

Er is geen accumulatie van amisulpride of wijziging van de farmacokinetische parameters bij herhaalde toediening van amisulpride.

De eliminatiewaardetijd van amisulpride bedraagt ongeveer 12 uur na een orale dosis.

Amisulpride wordt in onveranderde vorm via de urine geëlimineerd. Vijftig percent van een intraveneuze dosis wordt via de urine uitgescheiden, waarvan 90% in de eerste 24 uur.

De renale klaring bedraagt ongeveer 330 ml/min.

Bij een maaltijd rijk aan koolhydraten worden de AUC, T_{\max} en C_{\max} van amisulpride aanzienlijk verlaagd, terwijl deze parameters bij een vetrijke maaltijd niet gewijzigd worden. Het effect van deze resultaten op een behandeling met amisulpride is niet bekend.

Leverinsufficiëntie

Aangezien amisulpride weinig gemetaboliseerd wordt, is een dosisverlaging bij patiënten met leverinsufficiëntie niet vereist.

Nierinsufficiëntie

De eliminatiewaardetijd is onveranderd bij patiënten met nierinsufficiëntie, maar de totale klaring vermindert met een factor van 2,5 tot 3.

De AUC van amisulpride verdubbelde bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie en was bijna 10 maal hoger bij patiënten met matige nierinsufficiëntie.

De ervaring is echter beperkt en er zijn geen gegevens beschikbaar over doses van meer dan 50 mg. Amisulpride wordt zeer weinig gedialyseerd.

Ouderen

De beschikbare farmacokinetische gegevens bij personen ouder dan 65 jaar tonen een toename met 10 tot 30% van de C_{\max} , $T_{1/2}$ en AUC na één enkele dosis van 50 mg.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over toediening na herhaalde dosissen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het toxicologische profiel van amisulpride wordt beheerst door de farmacologische effecten van de molecule. Toxiciteitsstudies met herhaalde toediening toonden geen doelorgaan aan. De molecule is noch teratogeen noch genotoxisch.

In carcinogeniteitsonderzoeken werden hormoonafhankelijke tumoren bij knaagdieren vastgesteld. Deze zijn niet klinisch relevant bij de mens.

Bij proefdieren werd een verminderde vruchtbaarheid als gevolg van de farmacologische eigenschappen van het product (prolactine-effecten) waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

50 mg

Maïszetmeel, methylcellulose, lactosemonohydraat, magnesiumstearaat en watervrij colloïdaal siliciumdioxide.

100 mg & 200 mg

Maïszetmeel, lactosemonohydraat, methylcellulose (E461), watervrij colloïdaal siliciumdioxide en magnesiumstearaat (E572).

400 mg

Kern: lactosemonohydraat, natriumcarboxymethylcellulose, microkristallijne cellulose, methylcellulose (E461), magnesiumstearaat (E572).

Filmomhulling: EUDRAGIT E100, talk, titaandioxide (E171), magnesiumstearaat, macrogol 6000.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

50 mg

12, 30, 60 of 150 tabletten in blisterverpakkingen (PVC/aluminium).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

100 mg, 200 mg & 400 mg

30, 60 of 150 tabletten in blisterverpakkingen (PVC/aluminium).

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

Eurogenerics NV
Heizel Esplanade b22
B-1020 Brussel

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

Amisulpride EG 50 mg tabletten	: BE283071
Amisulpride EG 100 mg tabletten	: BE283096
Amisulpride EG 200 mg tabletten	: BE283114
Amisulpride EG 400 mg filmomhulde tabletten	: BE283132

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 april 2006

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2017.
Datum van herziening van de tekst: 12/2017.