1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amisulprid Mylan 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 400 mg Amisulprid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 130,25 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiße, kapselförmige Filmtablette mit der Prägung „AS 400“ auf der einen Seite der Tablette und einseitiger Bruchrille auf der anderen Seite, Länge 18 mm.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Amisulprid Mylan ist angezeigt für die Behandlung von akuten und chronischen schizophrenen Störungen mit:

- Positivsymptomen (wie z. B. Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Denkstörungen, Feindseligkeit, Misstrauen) und/oder
- Negativsymptomen (Defektsyndrom) wie z. B. Affektverflachung, emotionalem und sozialem Rückzug.

Dies schließt Patienten mit überwiegend negativen Symptomen ein.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Positivsymptome:
Bei akuten psychotischen Episoden wird eine Tagesdosis von 400-800 mg Amisulprid empfohlen.
In Einzelfällen kann die Tagesdosis auf maximal 1200 mg Amisulprid erhöht werden. Da die Sicherheit von Dosen über 1200 mg Amisulprid täglich nicht hinreichend belegt ist, sollten solche Dosen nicht zur Anwendung kommen.

Zu Behandlungsbeginn ist eine schrittweise Dosisanpassung nicht erforderlich. Die Dosis sollte entsprechend dem individuellen Ansprechen des Patienten angepasst werden.

Bei Patienten mit gemischten positiven und negativen Symptomen sollte die Dosis so angepasst werden, dass die positiven Symptome optimal kontrolliert werden.

In der Erhaltungstherapie sollte die individuell jeweils geringste wirksame Dosis verordnet werden.

Primär negative Symptome (Defektsyndrom):
Eine Tagesdosis von 50-300 mg Amisulprid wird empfohlen. Die Dosierung sollte individuell angepasst werden.

Bis zu 300 mg Amisulprid täglich können als Einzeldosis eingenommen werden. Höhere Dosen sollten auf zweimal tägliche Einnahme aufgeteilt werden.

Es sollte die jeweils geringste wirksame Dosis angewendet werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten über 65 Jahre
Die Behandlung wird bei älteren Patienten nicht empfohlen. Die Sicherheit von Amisulprid wurde bei einer begrenzten Anzahl von älteren Patienten untersucht. Ist die Behandlung mit Amisulprid absolut erforderlich, sollte Amisulprid aufgrund des möglichen Risikos einer Hypotension oder Sedierung mit besonderer Vorsicht angewendet werden.
Eine Dosisreduktion kann ebenfalls erforderlich sein bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz.

Kinder und Jugendliche
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Amisulprid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht nachgewiesen. Es liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Amisulprid bei Jugendlichen mit Schizophrenie vor. Deshalb sollte Amisulprid nicht bei Jugendlichen zwischen 15 und 18 Jahren angewendet werden, bis weitere Daten zur Verfügung stehen. Falls unbedingt erforderlich, muss die Behandlung von Jugendlichen durch einen Arzt, der auf die Behandlung von Schizophrenie in dieser Altersgruppe spezialisiert ist, eingeleitet und durchgeführt werden. Die Anwendung von Amisulprid ist bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Niereninsuffizienz
Amisulprid wird über die Niere ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Tagesdosis bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min halbiert und bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 10 und 30 ml/min auf ein Drit-

tel reduziert werden. Da es keine Erfahrungen mit an schwerer Niereninsuffizienz leidenden Patienten gibt (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min), ist Amisulprid bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Leberinsuffizienz
Wegen der geringen hepatischen Metabolisierung von Amisulprid sollte bei Patienten mit Leberinsuffizienz eine Dosisreduktion nicht notwendig sein.

Dauer der Anwendung
Es liegen Daten aus kontrollierten klinischen Studien über eine Zeitdauer von einem Jahr vor. Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

Um Absetzerscheinungen zu vermeiden, wird ein schrittweises Absetzen von Amisulprid empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Die Tabletten sollten im Ganzen oder halbiert mit einer ausreichenden Menge an Flüssigkeit eingenommen werden. Amisulprid Mylan kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bestehende prolaktinabhängige Tumore (wie z. B. hypophysäre Prolaktinome oder Brustkrebs)
- bestehendes oder vermutetes Phäochromozytom (bei Patienten mit Phäochromozytom wurden schwere hypertensive Krisen im Zusammenhang mit der Anwendung von antidopaminergen Arzneimitteln, einschließlich bestimmter Benzamide, berichtet; daher ist es ratsam, dieses Produkt Patienten mit bekanntem oder vermutetem Phäochromozytom nicht zu verschreiben)
- Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren (siehe Abschnitt 4.2)
- in Kombinationsgabe mit Levodopa (siehe Abschnitt 4.5)
- in Kombinationsgabe mit folgenden Arzneimitteln, die Torsade de Pointes induzieren könnten (siehe Abschnitt 4.5):
    - Dopaminagonisten, die nicht zur Behandlung der Parkinson-Krankheit eingesetzt werden (Cabergolin und Quinagolid)
    - Citalopram, Escitalopram, Domperidon, Hydroxyzin, Piperaquin (siehe Abschnitt 4.5)
    - Antiarrhythmika der Klasse IA wie z. B. Chinidin und Disopyramid
    - Antiarrhythmika der Klasse III wie z. B. Amiodaron und Sotalol
    - andere Arzneimittel wie z. B. Bepridil, Cisaprid, Sultoprid, Thioridazin, Methadon, Erythromycin (intravenöse Anwendung), Vincamin (intravenöse Anwendung), Halofantrin, Pentamidin, Sparfloxacin, Azol-Antimykotika

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hepatotoxizität
Bei Anwendung von Amisulprid wurde von schwerer Lebertoxizität berichtet. Die Patienten sollten angewiesen werden, Anzeichen wie Asthenie, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Ikterus unverzüglich einem Arzt zu melden. Untersuchungen, einschließlich klinischer Untersuchungen und biologischer Beurteilung der Leberfunktion, sollten unverzüglich durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Potenziell letales malignes neuroleptisches Syndrom
Wie auch bei anderen Neuroleptika kann ein malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) auftreten.
Dieser Zustand ist gekennzeichnet durch hohes Fieber, Muskelrigidität, autonome Fehlfunktion, Bewusstseinstrübung, Rhabdomyolyse und erhöhte CPK-Werte und verläuft möglicherweise tödlich. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome entwickelt, die auf MNS hinweisen, oder eine ungeklärte Hyperthermie auftritt, müssen, insbesondere bei hohen Tagesgaben, alle Antipsychotika, einschließlich Amisulprid, abgesetzt werden.
Rhabdomyolyse wurde auch bei Patienten ohne malignes neuroleptisches Syndrom beobachtet.

Verlängerung des QT-Intervalls:
Amisulprid verursacht eine dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls (siehe Abschnitt 4.8). Es ist bekannt, dass dieser Effekt das Risiko für schwere ventrikuläre Arrhythmien wie Torsade de pointes erhöht. Vor der Anwendung von Amisulprid und, wenn möglich, je nach klinischem Zustand des Patienten wird empfohlen, folgende Faktoren, die das Entstehen dieser Rhythmusstörung begünstigen können, auszuschließen, wie z. B.:

- Bradykardie (< 55 Schläge/Minute)
- das Vorliegen kardialer Störungen, oder plötzlicher Tod in der familiären Anamnese, oder QT-Verlängerung
- Störungen des Elektrolythaushaltes, insbesondere Hypokaliämie
- kongenitale QT-Verlängerung
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine ausgeprägte Bradykardie (< 55 Schläge/Minute), Hypokaliämie, Verlangsamung der intrakardialen Erregungsleitung oder eine Verlängerung des QT-Intervalls hervorrufen können (siehe Abschnitt 4.5).

Bei allen Patienten, insbesondere bei älteren Patienten und bei Patienten mit Herzerkrankungen in der persönlichen oder der familiären Anamnese oder anormalen Ergebnissen einer kardialen klinischen Untersuchung, wird vor der Behandlung ein Baseline-EKG

empfohlen. Während der Behandlung sollte die Notwendigkeit einer EKG-Überwachung (z. B. bei Erhöhung der Dosis) für jeden Patienten individuell beurteilt werden. Wenn eine QT-Verlängerung auftritt, sollte die Dosierung von Amisulprid reduziert und bei QTc > 500 ms sollte Amisulprid abgesetzt werden.

Eine periodische Überwachung der Elektrolyte ist insbesondere zu empfehlen, wenn der Patient Diuretika einnimmt oder bei interkurrenter Erkrankung.

Die gleichzeitige Anwendung mit Neuroleptika sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schlaganfall:
In randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien mit an Demenz erkrankten Patienten, die mit einigen atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wurde ein etwa um das dreifache erhöhtes Risiko für unerwünschte cerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Der Mechanismus, der zu dieser Risikoerhöhung führt, ist unbekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Wirkung auch bei der Anwendung anderer Antipsychotika oder bei anderen Patientengruppen auftritt. Amisulprid sollte daher bei Patienten, die ein erhöhtes Schlaganfallrisiko haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Ältere Patienten mit Demenz-Erkrankungen:
Ältere Patienten mit Demenz-assoziierter Psychose, die mit Antipsychotika behandelt werden, sind einem erhöhten Mortalitätsrisiko ausgesetzt. Analysen von siebzehn placebokontrollierten Studien (modale Dauer von 10 Wochen) – vor allem bei Patienten, die atypische Antipsychotika einnahmen – ergaben ein 1,6 bis 1,7-faches höheres Mortalitätsrisiko bei den mit Arzneimitteln behandelten Patienten, im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten. Im Verlauf einer typischen kontrollierten Studie über 10 Wochen, betrug die Todesrate bei den mit dem Arzneimittel behandelten Patienten etwa 4,5 %, verglichen mit einer Rate von etwa 2,6 % in der Placebogruppe. Obwohl die Todesursachen in klinischen Studien mit atypischen Antipsychotika variierten, schienen die meisten Todesfälle entweder kardiovaskulärer (z. B. Herzversagen, plötzlicher Tod) oder infektiöser Natur (z. B. Lungenentzündung) zu sein. Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass, ähnlich wie bei atypischen antipsychotischen Arzneimitteln, die Behandlung mit konventionellen Antipsychotika die Sterblichkeit erhöhen kann.
In welchem Ausmaß die Ergebnisse der erhöhten Mortalität in Beobachtungsstudien den antipsychotischen Arzneimitteln oder bestimmten Eigenschaften der Patienten zugeschrieben werden kann, ist nicht klar.

Thromboembolie-Risiko:
Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) berichtet worden. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Amisulprid Mylan identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Brustkrebs:
Amisulprid kann den Prolaktinspiegel erhöhen. Daher ist bei der Anwendung von Amisulprid Vorsicht geboten und Patienten mit Brustkrebs in der eigenen oder familiären Vorgeschichte sollten während der Therapie engmaschig überwacht werden.

Hyperglykämie/Metabolisches Syndrom
Bei der Behandlung mit einigen atypischen Antipsychotika, einschließlich Amisulprid, wurde über das Auftreten von Hyperglykämien berichtet. Daher sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus oder mit Risikofaktoren für Diabetes, die auf Amisulprid eingestellt werden, eine regelmäßige Kontrolle der Blutzuckerwerte durchgeführt werden.

Krampfanfälle
Amisulprid kann die zerebrale Krampfschwelle senken. Daher sollten Patienten mit anamnestisch bekannter Epilepsie während der Therapie mit Amisulprid Mylan sorgfältig überwacht werden.

Besondere Patientengruppen
Amisulprid wird über die Nieren ausgeschieden. Bei einer bestehenden Niereninsuffizienz sollte die Dosis verringert oder eine intermittierende Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei älteren Patienten sollte Amisulprid, wie andere Neuroleptika auch, aufgrund des möglichen Risikos einer Hypotension und Sedierung mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Eine Dosisreduktion kann bei einer bestehenden Niereninsuffizienz ebenfalls erforderlich sein.

Wie auch andere Dopaminantagonisten sollte Amisulprid bei bestehender Parkinson-Erkrankung nur mit Vorsicht eingesetzt werden, da dadurch eine Verschlechterung dieser Krankheit verursacht werden kann. Amisulprid sollte nur angewendet werden, wenn eine neuroleptische Behandlung unabdingbar ist.

Entzugssyndrom
Absetzerscheinungen wie Übelkeit, Erbrechen und Schlaflosigkeit wurden nach abruptem Absetzen hoher therapeutischer Dosen von Antipsychotika beschrieben. Es kann auch zu einem Wiederauftreten der psychotischen Symptome kommen. Ebenso wurde bei Amisulprid über das Auftreten von unwillkürlichen Bewegungsstörungen (wie z. B. Akathisie, Dystonie und Dyskinesie) berichtet. Daher wird ein schrittweises Absetzen von Amisulprid empfohlen.

Hyperprolaktinämie
Amisulprid kann den Prolaktinspiegel erhöhen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit Hyperprolaktinämie in der Anamnese und/oder einem potenziell prolaktinabhängigen Tumor sollten während der Behandlung mit Amisulprid engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Gutartige Hypophysentumoren:
Amisulprid kann die Prolaktinkonzentration erhöhen. Fälle von gutartigen Hypophysentumoren, wie z. B. Prolaktinomen, wurden während der Therapie mit Amisulprid beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Im Falle von sehr hohen Prolaktinspiegeln oder bei klinischen Anzeichen eines Hypophysentumors (wie z. B. Gesichtsfelddefekt und Kopfschmerzen) sollte eine Magnetresonanztomographie der Hypophyse durchgeführt werden. Wird die Diagnose eines Hypophysentumors bestätigt, muss die Behandlung mit Amisulprid beendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Sonstige
Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose wurden im Zusammenhang mit Antipsychotika, einschließlich Amisulprid, berichtet. Infektionen mit unklarer Genese oder Fieber können Anzeichen einer Blutdyskrasie sein (siehe Abschnitt 4.8) und erfordern unverzüglich eine hämatologische Untersuchung.

Amisulprid Mylan enthält Lactose
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel mit sedierender Wirkung
Es ist zu beachten, dass die dämpfende Wirkung vieler Arzneimittel oder Substanzen auf das zentrale Nervensystem kumulativ sein und zu einer verminderten Aufmerksamkeit beitragen kann. Dazu gehören Opioide (Antitussiva und Substitutionstherapien), Neuroleptika, Nicht-Benzodiazepin-Anxiolytika (z. B. Meprobamat), Hypnotika, sedierende Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin, Mianserin, Mirtazapin, Trimipramin), Baclofen und Thalidomid.

Die gleichzeitige Anwendung eines Arzneimittels, das Torsade de Pointes induzieren kann, mit anderen Arzneimitteln, die Torsade de Pointes induzieren können, ist grundsätzlich kontraindiziert.
Einige dieser Arzneimittel bilden jedoch aufgrund ihrer einzigartigen Wirkung eine Ausnahme und werden in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die Torsade de Pointes induzieren können, nur als nicht empfohlen eingestuft. Dazu gehören Methadon, Hydroxychloroquin, Antiparasitika (Chloroquin, Halofantrin, Lumefantrin und Pentamidin) sowie Neuroleptika.
Citalopram, Escitalopram, Domperidon, Hydroxyzin und Piperaquin bilden jedoch keine Ausnahme und sind mit allen Arzneimitteln, die Torsade de Pointes induzieren können, kontraindiziert.

Tabelle 1: Kontraindizierte Kombinationen (siehe auch Abschnitt 4.3)

Arzneimittel	Wechselwirkung
Dopaminagonisten, die nicht zur Behandlung der Parkinson-Krankheit eingesetzt werden (Cabergolin, Quinagolid)	Reziproker Antagonismus zwischen Dopaminagonisten und Neuroleptika
Citalopram, Escitalopram, Domperidon, Hydroxyzin, Piperaquin	Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, insbesondere Torsades de pointes.
Antiarrhythmika der Klasse IA wie z. B. Chinidin, Hydrochinidin und Disopyramid Antiarrhythmika der Klasse III wie z. B. Amiodaron, Dronedaron, Dofetilid, Ibutilid und Sotalol Andere Arzneimittel wie z. B. Bepridil, Cisaprid, Sultoprid, Thioridazin, Methadon, Erythromycin (intravenöse Anwendung), Vincamin (intravenöse Anwendung), Halofantrin, Pentamidin, Sparfloxacin, Azol-Antimykotika	Arzneimittel, die Torsade de Pointes induzieren können
Levodopa	Reziproker Antagonismus zwischen Levodopa und Neuroleptika. Amisulprid kann die Wirkung von Dopaminagonisten wie z. B. Bromocriptin und Ropinirol abschwächen.

Tabelle 2: Nicht empfohlene Kombinationen

Arzneimittel	Wechselwirkung
Antiparasitika: Chloroquin, Halofantrin, Lumefantrin, Pentamidin	- Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, insbesondere Torsades de pointes - Wenn möglich, sollte eine der beiden Behandlungen abgesetzt werden - Ist die Kombination unumgänglich, ist eine vorherige QT-Intervall-Bestimmung und ein überwachtes EKG erforderlich.
Dopaminagonisten zur Behandlung von Parkinson: Amantadin, Apomorphin, Bromocriptin, Entacapon, Lisurid, Pergolid, Piribedil, Pramipexol, Rasagilin, Ropinirol, Rotigotin, Selegilin und Tolcapon	- Reziproker Antagonismus zwischen Dopaminagonisten und Neuroleptika - Dopaminagonisten können psychotische Störungen auslösen oder verschlimmern. Ist bei einem Parkinson-Patienten, der mit Dopaminagonisten behandelt wird, eine Neuroleptikatherapie erforderlich, sollte die Dopaminagonisten-Dosis schrittweise re-

	duziert werden, bis sie abgesetzt wird (ein abruptes Absetzen birgt das Risiko eines malignen neuroleptischen Syndroms)
Arsenverbindungen: Diphemanil, Dolasetron (intravenös), Erythromycin (intravenös), Levofloxacin, Mequitazin, Mizolastin, Prucalopprid, Vincamin (intravenös), Moxifloxacin, Spiramycin (intravenös), Toremifen, Vandetanib	- Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, insbesondere Torsades de pointes
Neuroleptika: Chlorpromazin, Cyamemazin, Droperidol, Flupenthixol, Fluphenazin, Levomepromazin, Pipamperon, Pipotiazin, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid, Zuclopenthixol	- Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, insbesondere Torsades de pointes
Natriumoxybat	- Zunahme der Dämpfung des zentralen Nervensystems. Durch Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit kann das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen gefährlich sein.
Hydroxychloroquin	- Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, insbesondere Torsades de pointes
Arzneimittel, die Bradykardie auslösen können, wie Betablocker, bradykardieauslösende Calciumkanalblocker (wie Diltiazem und Verapamil), Clonidin, Guanfacin und Digitalis Arzneimittel, die eine Hypokaliämie oder Elektrolytstörungen hervorrufen: hypokaliämische Diuretika, stimulierende Laxanzien, Amphotericin B (intravenöse Anwendung), Glukokortikoide und Tetrakosaktide. Antipsychotika wie Pimozid und Haloperidol Imipramin (Antidepressiva) Lithium Bestimmte Antihistaminika wie Astemizol und Terfenadin Mefloquin	- Arzneimittel, die das Risiko von Torsade de pointes erhöhen oder das QT-Intervall verlängern könnten - Eine Hypokaliämie sollte korrigiert werden.
Alkohol	- Amisulprid kann die Wirkung von Alkohol verstärken. Daher sollte während der Behandlung kein Alkohol konsumiert werden. - Alkohol verstärkt die sedierende Wirkung dieser Substanzen. - Beeinträchtigte Aufmerksamkeit kann das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen gefährlich machen. - Der Konsum alkoholischer Getränke und alkoholhaltiger Arzneimittel sollte vermieden werden.

Tabelle 3: Kombinationen, die Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung erfordern

Arzneimittel	Wechselwirkung und empfohlene Vorsichtsmaßnahme
Anagrelid	- Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, insbesondere Torsades de pointes - Klinische und EKG-Überwachung während der Kombinationstherapie
Azithromycin, Ciprofloxacin, Clarithromycin, Levofloxacin, Norfloxacin und Roxithromycin	- Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, insbesondere Torsades de pointes - Klinische und EKG-Überwachung während der Kombinationstherapie
Beta-Blocker bei Herzinsuffizienz (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol und Nebivolol)	- Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, insbesondere Torsades de pointes - Zusätzlich besteht ein gefäßerweiternder Effekt und das Risiko einer Hypotonie, insbesondere einer orthostatischen (additiver Effekt) - Klinische und EKG-Überwachung
Arzneimittel, die Bradykardie auslösen (insbesondere Antiarrhythmika der Klasse IA, Betablocker, bestimmte Antiarrhythmika der Klasse III, bestimmte Calciumkanalblocker, Herzglykoside, Pilocarpin und Cholinesterasehemmer)	- Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, insbesondere Torsades de pointes - Klinische und EKG-Überwachung
Hypokaliämie-induzierende Arzneimittel (bestimmte Diuretika, allein oder in Kombination, stimulierende Laxanzien, Glukokortikoide, Tetracosactid und intravenöses Amphotericin B)	- Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, insbesondere Torsades de pointes

	- Eine bestehende Hypokaliämie sollte vor der Anwendung des Produkts korrigiert und klinische, Elektrolyt- und EKG-Überwachung durchgeführt werden.
Ondansetron	- Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, insbesondere Torsades de pointes - Klinische und EKG-Überwachung während der Kombinationstherapie
ZNS-dämpfende Arzneimittel einschließlich Narkotika, Anästhetika, Analgetika, sedierende H1-Antihistaminika, Barbiturate, Benzodiazepine und andere Anxiolytika, Clonidin und Derivate	- Können zu einer Verstärkung der Wirkung führen
Antihypertonika und andere blutdrucksenkende Arzneimittel.	- Können zu einer Verstärkung der Wirkung führen
Clozapin	- Die gleichzeitige Verabreichung von Amisulprid und Clozapin kann zu einem Anstieg des Amisulprid-Plasmaspiegels und einer Verstärkung der Wirkung führen

Tabelle 4: Weitere zu berücksichtigende Kombinationen

Arzneimittel	Wechselwirkung
Andere beruhigende Arzneimittel	- verstärkte Dämpfung des zentralen Nervensystems. - Aufmerksamkeitsstörungen können das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen gefährlich machen
Orlistat	- Risiko eines Therapieversagens bei gleichzeitiger Behandlung mit Orlistat

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur sehr begrenzte klinische Daten zu Schwangerschaften unter Amisulprid vor. Die Unbedenklichkeit von Amisulprid in der Schwangerschaft beim Menschen ist nicht belegt.

Die Anwendung von Amisulprid wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütung anwenden, nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen rechtfertigt das potenzielle Risiko.

Amisulprid ist plazentagängig.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Amisulprid) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidaler Symptome und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können (siehe Abschnitt 4.8).
Es gab Berichte über Agitiertheit, Hypertonie, Hypotonie, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Amisulprid wird in ziemlich großen Mengen, in einigen Fällen weit über dem akzeptierten Wert von 10 % der mütterlichen gewichtsangepassten Dosierung, in die Muttermilch ausgeschieden. Blutkonzentrationen bei gestillten Säuglingen wurden allerdings nicht bewertet. Es gibt keine ausreichenden Informationen über die Auswirkungen von Amisulprid bei Neugeborenen/Säuglingen. Es muss entschieden werden, ob das Stillen eingestellt oder auf die Amisulprid-Therapie verzichtet wird, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen sind.

Fertilität

Eine Abnahme der Fertilität wurde bei Tieren beobachtet, die mit den pharmakologischen Wirkungen der Substanz auf die Prolaktinsekretion in Zusammenhang steht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Amisulprid kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch Schläfrigkeit und verschwommenes Sehen verursachen, so dass die Fähigkeit, Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt sein könnte (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zu Grunde gelegt: Sehr häufig (≥ 1/10); Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); Sehr selten (< 1/10.000); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Leukopenie, Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4)
	Selten	Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Allergische Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	Häufig	Erhöhung der Prolaktinkonzentration im Plasma, die nach Absetzen von Amisulprid reversibel ist. Demzufolge können - Galaktorrhö, - Amenorrhö oder Zyklusstörungen, - Gynäkomastie, - Brustschmerz oder Brustvergrößerung und - erektile Dysfunktion auftreten.
	Selten	Gutartiger Hypophysentumor (z. B. Prolaktinom) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Hyperglykämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypertriglyceridämie und Hypercholesterinämie
	Selten	Hyponatriämie, Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Schlaflosigkeit, Angst, Agitiertheit, Orgasmusstörungen
	Gelegentlich	Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Extrapyramidale Störungen[1] können auftreten: - Tremor, - Rigidität, - Hypokinese, - vermehrter Speichelfluss, - Akathisie, - Dyskinesie.
	Häufig	Akute Dystonien (Torticollis spasmodicus, okulogyre Krise, Trismus) können auftreten[2]. Schläfrigkeit.
	Gelegentlich	Spätdyskinesien, gekennzeichnet durch rhythmische unwillkürliche Bewegungen vorzugsweise der Zunge und/oder des Gesichts, gewöhnlich nach Langzeittherapie.[3] Krampfanfälle.
	Selten	Malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4), das eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation darstellt.
	Nicht bekannt	Restless-Legs-Syndrom
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt 4.7)
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Bradykardie
	Selten	Verlängerung des QT-Intervalls, Ventrikuläre Arrhythmien, wie z. B. Torsade de pointes und ventrikuläre Tachykardien, die zu Kammerflimmern oder Herzstillstand und plötzlichem Tod führen können (siehe Abschnitt 4.4).
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotension
	Gelegentlich	Erhöhter Blutdruck
	Selten	Venöse Thromboembolie, einschließlich Lungenembolie, tödliche Verläufe können vorkommen, und tiefe Venenthrombosen (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Verstopfte Nase, Aspirationspneumonie (hauptsächlich in Zusammenhang mit anderen Antipsychotika und ZNS dämpfenden Arzneimitteln)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit.
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Hepatozelluläre Leberschädigung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Selten	Angioödem, Urtikaria
	Nicht bekannt	Photosensitive Reaktion
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Osteopenie, Osteoporose
	Nicht bekannt	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Harnretention
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	Nicht bekannt	Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6).
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme
	Gelegentlich	Anstieg der Leberenzyme, insbesondere der Transaminasen
	Nicht bekannt	Erhöhter Kreatinphosphokinase-Blutspiegel

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Nicht bekannt	Sturz infolge von Nebenwirkungen, die das Körpergleichgewicht beeinträchtigen

[1] Diese Symptome sind bei optimaler Dosiseinstellung meist nur schwach ausgeprägt und können teilweise ohne Unterbrechung der Behandlung mit Amisulprid durch Verabreichung von Antiparkinson-Arzneimitteln beseitigt werden. Die Häufigkeit des Auftretens extrapyramidaler Störungen ist dosisabhängig und sehr gering bei der Behandlung von Patienten mit überwiegend negativen Symptomen mit Dosierungen von 50-300 mg/Tag.
[2] Diese Effekte verschwinden ohne Unterbrechung der Behandlung mit Amisulprid nach Verabreichung von Antiparkinson-Arzneimitteln.
[3] Als Gegenmittel sollten Antiparkinson-Arzneimittel nicht eingesetzt werden, da sie unwirksam sind oder die Erscheinungen verstärken können.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: https://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zu einer Überdosierung mit Amisulprid vor. Über Verstärkung der bekannten pharmakologischen Effekte wurde berichtet. Zeichen einer Überdosierung können Benommenheit, Sedierung, Hypotension, extrapyramidalmotorische Symptome und komatöse Zustände sein. Über Todesfälle wurde hauptsächlich bei Kombination mit anderen psychotropen Arzneimitteln berichtet.

Im Falle einer akuten Überdosierung sollte die Möglichkeit einer Intoxikation mit mehreren Arzneimitteln in Betracht gezogen werden.

Da Amisulprid nur in geringen Mengen dialysierbar ist, ist eine Hämodialyse zur Elimination von Amisulprid ungeeignet.

Ein spezifisches Antidot für Amisulprid ist nicht bekannt. Bei Überdosierung sollten daher unter Krankenhausbedingungen angemessene unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden mit einer kontinuierlichen Überwachung der vitalen Parameter und des EKGs (wegen des Risikos einer Verlängerung des QT-Intervalls), bis der Patient sich erholt hat.

Beim Auftreten ausgeprägter extrapyramidal-motorischer Störungen sollten Anticholinergika verabreicht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika: Benzamide
ATC-Code: N05AL05

Amisulprid bindet selektiv mit einer hohen Affinität an menschliche Dopamin-D_2- und -D_3-Rezeptor-Subtypen. Es zeigt keine Affinität zu D_1-, D_4- und D_5-Rezeptor-Subtypen.
Im Gegensatz zu klassischen und anderen atypischen Neuroleptika zeigt Amisulprid keine Affinität zu Serotonin-, alpha-adrenergen-, H_1- und cholinergen Rezeptoren. Zudem bindet Amisulprid nicht an Sigma-Rezeptoren.
In Tierversuchen bei hohen Dosen hat Amisulprid eine ausgeprägte Präferenz zur Antagonisierung postsynaptischer D_2-Rezeptoren im limbischen System im Vergleich zu einer geringen Blockade der D_2-Rezeptoren im Striatum. In niedriger Dosierung blockiert Amisulprid primär präsynaptische D_2-/D_3-Rezeptoren. Dieser Antagonismus führt zu einer Dopaminausschüttung, die verantwortlich ist für die desinhibierenden Effekte.
Dieses pharmakologische Profil erklärt die klinische Wirksamkeit von Amisulprid sowohl auf die Positiv- wie auch auf die Negativsymptomatik schizophrener psychotischer Störungen.

In einer doppelblinden, Haloperidol-kontrollierten Studie mit 191 Patienten mit akuter Schizophrenie war Amisulprid mit einer signifikant größeren Verbesserung der sekundären Negativsymptome im Vergleich zum Vergleichspräparat verbunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Beim Menschen zeigen sich nach oraler Einnahme von Amisulprid zwei Konzentrations-Maxima: Das erste Maximum wird schnell nach ca. 1 Stunde erreicht, das zweite Maximum wird 3 bis 4 Stunden nach Einnahme beobachtet. Bei einer Dosis von 50 mg Amisulprid liegen die entsprechenden Konzentrationen im Plasma bei 39 ± 3 ng/ml und 54 ± 4 ng/ml. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 48 %.

Eine kohlenhydratreiche Mahlzeit (mit 68 % flüssigem Anteil) senkt die AUC-Werte, T_{max} und C_{max} von Amisulprid erheblich. Bei einer fettreichen Mahlzeit wurden keine Veränderungen dieser Parameter festgestellt. Die Bedeutung dieser Beobachtungen für den klinischen Alltag ist jedoch nicht bekannt.

Verteilung
Das Verteilungsvolumen der Substanz beträgt 5,8 l/kg KG. Die Bindung an Plasmaproteine ist gering (16 %), in dieser Hinsicht sind Interaktionen mit Arzneimitteln nicht zu erwarten.

Biotransformation
Amisulprid wird nur schwach metabolisiert; zwei pharmakologisch inaktive Metaboliten wurden identifiziert und entsprechen 4 % der Dosis. Die Substanz zeigt keine Akkumulation und das pharmakokinetische Profil bleibt nach wiederholter Anwendung unverändert.

Elimination
Die Eliminationshalbwertszeit von Amisulprid beträgt ca. 12 Stunden nach oraler Einnahme. Amisulprid wird unverändert über den Urin ausgeschieden. Nach intravenöser Injektion werden 50 % über den Urin ausgeschieden, davon 90 % innerhalb der ersten 24 Stunden. Die renale Clearance beträgt ca. 20 l/h bzw. 330 ml/min.

Leberinsuffizienz
Da Amisulprid nur schwach metabolisiert wird, ist bei Patienten mit Leberinsuffizienz eine Dosisreduktion nicht notwendig.

Niereninsuffizienz
Bei niereninsuffizienten Patienten ist die Eliminationshalbwertszeit erhöht und die systemische Clearance um den Faktor 2,5 bis 3 vermindert. Bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion erhöhen sich die AUC-Werte von Amisulprid auf das Doppelte und bei stark eingeschränkter Nierenfunktion auf das fast Zehnfache (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen jedoch nur begrenzte Erfahrungen vor, darunter keine zu Dosierungen über 50 mg.
Amisulprid ist nur in geringen Mengen dialysierbar.

Ältere Patienten
Begrenzte pharmakokinetische Daten bei älteren Patienten (> 65 Jahre) zeigen einen 10- bis 30-prozentigen Anstieg von C_{max}, der Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) und der AUC-Werte nach einmaliger Einnahme einer 50-mg-Dosis. Es liegen keine Daten nach wiederholter Einnahme vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eine Gesamtüberprüfung der abgeschlossenen Sicherheitsstudien zeigt, dass Amisulprid frei von allgemeinen, organspezifischen, fruchtschädigenden, erbgutverändernden oder krebserregenden Risiken ist. Die beobachteten Veränderungen bei Ratten und Hunden bei Dosen unterhalb der maximal tolerierten Dosis, sind entweder pharmakologische Wirkungen oder sind unter diesen Bedingungen frei von großer toxikologischer Bedeutung.
Verglichen mit der maximalen empfohlenen Dosierung beim Menschen sind die maximal verträglichen Dosen bei Ratten (200 mg/kg/d) und bei Hunden (120 mg/kg/d) bezogen auf die AUC 2- bzw. 7-mal größer. Bei Ratten wurde bei einer bis zu 1,5 bis 4,5-fachen humanen AUC kein für den Menschen relevantes Krebsrisiko festgestellt.

Es wurde eine Kanzerogenitätsstudie an Mäusen (120 mg/kg/d) und Reproduktionsstudien (160, 300 und 500 mg/kg/d an Ratten, Kaninchen bzw. Mäusen) durchgeführt. Die Amisulprid-Exposition der Tiere während dieser letzteren Studien wurde nicht ausgewertet.

In Tierversuchen zeigte Amisulprid bei Dosen, entsprechend einer Equivalentdosis beim Menschen von 2000 mg/Tag und mehr für einen 50-kg-Patienten, einen Einfluss auf das embryofetale Wachstum und die Entwicklung, nicht aber für ein teratogenes Potenzial. Adäquate Studien zur Bewertung der Auswirkungen auf das Verhalten der Nachkommen wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Hypromellose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC//Aluminium Blisterpackungen.
Packungen mit 20, 60 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

90630.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. August 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 6. März 2019

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig