



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Amisulprid HEXAL® 50 mg Tabletten
 Amisulprid HEXAL® 100 mg Tabletten
 Amisulprid HEXAL® 200 mg Tabletten
 Amisulprid HEXAL® 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Amisulprid HEXAL 50 mg Tabletten
 1 Tablette enthält 50 mg Amisulprid.

Amisulprid HEXAL 100 mg Tabletten
 1 Tablette enthält 100 mg Amisulprid.

Amisulprid HEXAL 200 mg Tabletten
 1 Tablette enthält 200 mg Amisulprid.

Amisulprid HEXAL 400 mg Filmtabletten
 1 Filmtablette enthält 400 mg Amisulprid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Amisulprid HEXAL 50 mg Tabletten
 Weiße bis cremefarbene, runde, flache Tablette mit der Prägung „AMI 50“.

Amisulprid HEXAL 100 mg Tabletten
 Weiße, runde, flache Tablette mit einseitiger Bruchkerbe und der Prägung „AMI 100“. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Amisulprid HEXAL 200 mg Tabletten
 Weiße, runde, flache Tablette mit einseitiger Bruchkerbe und der Prägung „AMI 200“. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Amisulprid HEXAL 400 mg Filmtabletten
 Weiße Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe und der Prägung „AMI 400“. Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Amisulprid HEXAL ist angezeigt für die Behandlung von akuten und chronischen schizophrener Störungen:

- primär negative Zustände (Defektsyndrom) mit Affektverflachung, emotionalem und sozialem Rückzug

Zusätzlich für Amisulprid HEXAL 100 mg/- 200 mg Tabletten/- 400 mg Filmtabletten

- produktive Zustände mit Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Denkstörungen, Feindseligkeit, Misstrauen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Es werden folgende Dosierungen empfohlen:

Amisulprid HEXAL 100 mg/- 200 mg Tabletten/- 400 mg Filmtabletten

Hinweis:

Amisulprid HEXAL 100 mg/- 200 mg Tabletten/- 400 mg Filmtabletten sind teilbar.

Produktive Zustände

Täglich 400-800 mg Amisulprid. In Einzelfällen kann die Tagesdosis auf maximal 1.200 mg Amisulprid erhöht werden. Da die Verträglichkeit von Dosen über 1.200 mg Amisulprid täglich nicht hinreichend belegt ist, sollten solche Dosen nicht zur Anwendung kommen. Bei Tagesdosen über 400 mg Amisulprid sollte die jeweilige Tagesdosis auf mehrere Einnahmen verteilt werden.

Zu Behandlungsbeginn ist eine schrittweise DosisEinstellung 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 behoben werden. In der Erhaltungstherapie sollte die jeweils geringste wirksame Dosis verordnet werden.

Amisulprid HEXAL 50 mg/- 100 mg/- 200 mg Tabletten/- 400 mg Filmtabletten

Primär negative Zustände (Defektsyndrom)

Täglich 50-300 mg Amisulprid. Die Dosierung sollte individuell angepasst werden. Amisulprid kann bis zu 400 mg täglich in einer Einzeldosis verabreicht werden.

Dosierung bei besonderen Patientengruppen

Patienten mit 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 Drittel reduziert werden (siehe auch Abschnitt 4.4). Da es keine Erfahrungen mit an schwerer Niereninsuffizienz leidenden Patienten gibt (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min), ist Amisulprid bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3).

Patienten mit Leberinsuffizienz

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

Ältere Patienten über 65 Jahre

Die Unbedenklichkeit von Amisulprid wurde bei einer begrenzten Anzahl von älteren

Patienten untersucht. Amisulprid sollte aufgrund des möglichen Risikos einer Hypotension und Sedierung mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Eine Dosisreduktion kann bei einer bestehenden Niereninsuffizienz ebenfalls erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Amisulprid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren konnte nicht belegt werden. Es sind lediglich begrenzte Daten zur Anwendung von Amisulprid bei Jugendlichen mit Schizophrenie verfügbar. Daher wird die Anwendung von Amisulprid bei Jugendlichen zwischen 15 und 18 Jahren nicht empfohlen, bis weitere Daten zur Verfügung stehen. Sofern eine Behandlung absolut erforderlich ist, muss die Behandlung Jugendlicher von einem Arzt, der Erfahrung in der Behandlung von Schizophrenie in dieser Altersgruppe hat, eingeleitet und durchgeführt werden. Bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahre ist Amisulprid kontraindiziert, da die Unbedenklichkeit bislang nicht belegt ist (siehe auch Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Amisulprid HEXAL Film-/Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Sie sollten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Hinreichende Erfahrungen aus kontrollierten Studien liegen 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 und 4.8).

4.3 Gegenanzeigen

Amisulprid HEXAL darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bei bestehenden prolaktinabhängigen Tumoren (wie z. B. hypophysäre Prolaktinome oder Brustkrebs) (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8).
- bei Phäochromozytom.
- von Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min; hier liegen keine Erfahrungen vor).
- in Kombination mit Arzneimitteln, die schwerwiegende Herzrhythmusstörungen (Torsade de pointes) auslösen können:
 - Arzneimitteln zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen der Klasse Ia (wie z. B. Chinidin und Disopyramid),



- Arzneimitteln zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen der Klasse III (wie z. B. Amiodaron und Sotalol),
- anderen Arzneimitteln, wie z. B. Bepridil, Cisaprid, Sultoprid, Thioridazin, Methadon, intravenöse Gabe von Erythromycin, intravenöse Gabe von Vincamin, Halofantrin, Pentamidin, Sparfloxacin, Imidazol-Antimykotika (siehe auch Abschnitt 4.5)
- bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren (siehe auch Abschnitt 4.2).
- während der Stillzeit.
- in Kombination mit Levodopa (siehe auch Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Wie auch bei anderen Neuroleptika kann ein malignes neuroleptisches Syndrom auftreten. Dieser Zustand ist gekennzeichnet durch hohes Fieber, Muskelrigidität, autonome Fehlfunktion, Bewusstseinsstrübung und erhöhte CPK-Werte und verläuft möglicherweise tödlich. Deshalb sollten bei Auftreten einer Hyperthermie, insbesondere bei hohen Tagesgaben, alle Antipsychotika, einschließlich Amisulprid, abgesetzt werden.

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

Verlängerung des QT-Intervalls

Amisulprid verursacht eine dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls (siehe auch Abschnitt 4.8). Es ist bekannt, dass dieser Effekt das Risiko von schweren ventrikulären Arrhythmien wie Torsade de pointes erhöht.

Vor der Anwendung von Amisulprid und je nach klinischem Zustand des Patienten wird daher empfohlen, folgende Faktoren, die das Entstehen dieser Rhythmusstörung begünstigen können, auszuschließen, wie z. B. das Vorliegen kardialer Störungen, Bradykardie (< 55 Schläge/Minute), Störungen des Elektrolythaushaltes, insbesondere Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, kongenitale QT-Verlängerung sowie die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine Bradykardie (< 55 Schläge/Minute), Hypokaliämie, Verlangsamung der intrakardialen Erregungsleitung oder eine Verlängerung des QT-Intervalls verursachen können (siehe auch Abschnitt 4.5). Amisulprid sollte bei Patienten mit QT-Verlängerung in der familiären Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Die gleich-

zeitige Anwendung mit Neuroleptika sollte vermieden werden.

Erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten zerebrovaskulären Ereignissen

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 zerebrovaskuläre 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.

Erhöhte Mortalität bei älteren Patienten mit Demenz-Erkrankungen

Die Daten zweier großer Anwendungsstudien zeigten, dass ältere Menschen mit Demenz-Erkrankungen, die mit Antipsychotika behandelt wurden, einem leicht erhöhten Mortalitätsrisiko im Vergleich zu nicht mit Antipsychotika Behandelten ausgesetzt sind. Anhand der vorliegenden Studiendaten kann eine genaue Höhe dieses Risikos nicht angegeben werden und die Ursache für die Risikoerhöhung ist nicht bekannt.

Amisulprid ist nicht zur Behandlung von Verhaltensstörungen, die mit Demenz-Erkrankungen zusammenhängen, zugelassen.

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 identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Hyperprolaktinämie

Während einer Behandlung mit Amisulprid tritt häufig eine Erhöhung der Prolaktinkonzentration im Plasma auf (siehe Abschnitt 4.8). 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 (siehe auch Abschnitt 4.3).

Fälle von gutartigen Hypophysentumoren, wie z. B. Prolaktinomen, wurden während der Therapie mit Amisulprid beobachtet. 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).

Vorsichtsmaßnahmen

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.

Die zerebrale Krampfbereitschaft kann erhöht werden, deshalb sollten Patienten mit anamnestisch bekannter Epilepsie bei Therapie mit Amisulprid HEXAL sorgfältig überwacht werden.

Amisulprid wird über die Nieren ausgeschieden. Bei leicht bis mittelmäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance über 10 ml/min) sollte die Tagesdosis herabgesetzt werden (siehe auch 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.

Entzugserscheinungen 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 (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).

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

Amisulprid HEXAL Film-/Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder



Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Amisulprid HEXAL Film-/Tabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel ist kontraindiziert:

- Levodopa: Es kommt zu einer gegenseitigen Wirkungsabschwächung (siehe auch Abschnitt 4.3). Amisulprid HEXAL kann die Wirkung von Dopaminagonisten (z. B. Bromocriptin, Ropinirol) vermindern.
- Arzneimittel, die schwerwiegende Herzrhythmusstörungen (Torsade de pointes) auslösen können (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4):
 - bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (Antiarrhythmika) der Klassen Ia (wie z. B. Chinidin und Disopyramid) und III (wie z. B. Amiodaron und Sotalol)
 - andere Arzneimittel, wie z. B.
 - o Thioridazin, Sultoprid (Neuroleptika)
 - o bestimmte Antibiotika (Pentamidin), bestimmte Malariamittel (Halofantrin), Gyrasehemmer (Sparfloxacin), Imidazol-Antimykotika und Makrolide (intravenöse Gabe von Erythromycin)
 - o Cisaprid (Magen-Darm-Mittel)
 - o Bepiridil
 - o Methadon
 - o intravenös verabreichtes Vincamin (durchblutungsförderndes Mittel)

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen:

- Arzneimittel, die das Risiko von schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen (Torsade de pointes) erhöhen oder die am Herzen die Erregungsleitung beeinflussen können (QT-Verlängerung):
 - Bradykardie-induzierende Arzneimittel wie Betablocker, bestimmte Calciumkanalblocker wie Diltiazem und Verapamil, Clonidin, Guanfacin, Digitalisglykoside,
 - trizyklische Antidepressiva,
 - Lithium,
 - Neuroleptika wie Pimozid, Haloperidol
 - bestimmte Antihistaminika (Astemizol, Terfenadin), einige andere Antipsychotika und bestimmte Malariamittel (z. B. Mefloquin)
 - Hypokaliämie-induzierende Arzneimittel wie Diuretika, stimulierende Laxanzien, intravenöse Gabe von Amphotericin B, Glukokortikoide, Tetracosactid; eine Hypokaliämie muss behandelt werden

Amisulprid kann die zentralen Wirkungen von Alkohol verstärken. Deshalb ist während der Behandlung mit Amisulprid der gleichzeitige Genuss von Alkohol zu vermeiden.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung folgender Arzneimittel (wegen Wirkungsverstärkung):

- zentral dämpfende Arzneimittel wie Narkotika, Anästhetika, Analgetika, sedative H₁-Antihistaminika, Barbiturate, Benzodiazepine und andere Anxiolytika, Clonidin und seine Derivate
- Antihypertonika und andere blutdrucksenkende Mittel

Untersuchungen zu Wechselwirkungen mit H₂-Blockern wie Cimetidin liegen nicht vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur sehr begrenzte klinische Daten zu Schwangerschaften unter Amisulprid vor. In Tierversuchen gab es Hinweise, dass Amisulprid einen Einfluss auf das embryofetale Wachstum und die Entwicklung hat, aber kein teratogenes Potenzial besitzt. Die Unbedenklichkeit von Amisulprid in der Schwangerschaft beim Menschen wurde nicht belegt. Deshalb wird die Anwendung von Amisulprid während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen rechtfertigt das potenzielle Risiko.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor der Behandlung mit Ihrem Arzt über geeignete Verhütungsmethoden sprechen.

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. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Amisulprid in die Muttermilch übergeht. Daher muss vor der Behandlung mit Amisulprid abgestellt werden.

Fertilität

Eine Abnahme der weiblichen Fertilität wurde beobachtet, die offenbar 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 HEXAL kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen (z. B. durch Schläfrigkeit

und verschwommenes Sehen) so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird (siehe auch Abschnitt 4.8). Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde 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)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in kontrollierten klinischen Studien beobachtet:

Es sollte beachtet werden, dass es in einigen Fällen schwer möglich ist, Nebenwirkungen von Symptomen der zugrunde liegenden Krankheit abzugrenzen.

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, Brustvergrößerung, Prolaktinome und erektile Dysfunktion auftreten.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Hyperglykämie (siehe auch Abschnitt 4.4)

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit, Angst, Agitiertheit und Orgasmusstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: extrapyramidale Störungen, wie Tremor, Rigidität, Hypokinese, vermehrter Speichelfluss, Akathisie, Dyskinesie. Diese Symptome sind bei optimaler Doseinstellung meist nur schwach ausgeprägt und können teilweise ohne Unterbrechung der Behandlung mit Amisulprid durch Verabreichung von Antiparkinson-Mitteln beseitigt werden. Die Häufigkeit des Auftretens extrapyramidaler Störungen ist dosisabhängig und sehr gering bei der Behandlung von Patienten mit primär negativen Zuständen mit Dosierungen von 50-300 mg/Tag.

Häufig: akute Dystonien wie Schiefhals (Torticollis spasmodicus), Augenmuskeln-



krämpfe (okulogyre Krise) und Kieferkrämpfe (Trismus). Diese Effekte verschwinden ohne Unterbrechung der Behandlung mit Amisulprid nach Verabreichung von Antiparkinson-Mitteln.

Schläfrigkeit und Schwindel

Gelegentlich: Spätdyskinesien, gekennzeichnet durch rhythmische unwillkürliche Bewegungen vorzugsweise der Zunge und/oder des Gesichts, gewöhnlich nach Langzeittherapie. Als Gegenmittel sollten Antiparkinson-Mittel nicht eingesetzt werden, da sie unwirksam sind oder die Erscheinungen verstärken können. Krampfanfälle

Herzerkrankungen

Häufig: Hypotension

Gelegentlich: Bradykardien

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: gastrointestinale Störungen wie Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit

Untersuchungen

Häufig: Gewichtszunahme

Gelegentlich: Anstieg der Leberenzyme, insbesondere der Transaminasen

Außerdem wurden folgende Nebenwirkungen in Spontanmeldungen nach der Markteinführung berichtet:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose (siehe auch Abschnitt 4.4)

Endokrine Erkrankungen

Nicht bekannt: gutartiger Hypophysentumor (z. B. Prolaktinom)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Hyponatriämie, Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)

Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt: Verwirrtheit

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: malignes neuroleptisches Syndrom, das möglicherweise tödlich verläuft (siehe auch Abschnitt 4.4)

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.7)

Herzerkrankungen

Nicht bekannt: Verlängerung des QT-Intervalls und ventrikuläre Arrhythmien, wie z. B. Torsade de pointes und ventrikuläre Tachykardien, die zu Kammerflimmern oder Herzstillstand und plötzlichem Tod führen können (siehe auch Abschnitt 4.4)

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt: Fälle von Thromboembolien (einschließlich Fällen von Lungenembolie und Fällen von tiefer Venenthrombose) (siehe auch Abschnitt 4.4). Tödliche Verläufe können vorkommen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt: verstopfte Nase

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Angioödem, Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: Osteopenie, Osteoporose

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Nicht bekannt: extrapyramidale Symptome des Neugeborenen, Arzneimittelenzugsyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)

Hinweis zum Absetzen

Nach abruptem Absetzen von Amisulprid wurde das Auftreten von unwillkürlichen Bewegungsstörungen (wie z. B. Akathisie, Dystonie und Dyskinesie) berichtet (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

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: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome bei 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.

Maßnahmen bei Überdosierung

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. Daher sollten unter Krankenhausbedingungen die üblichen Vorsichtsmaßnahmen eingeleitet werden mit einer kontinuierlichen Überwachung der vitalen Parameter und des EKGs (Risiko einer Verlängerung des QT-Intervalls), bis der Patient sich erholt hat. Beim Auftreten ausgeprägter extrapyramidalmotorischer Störungen können Anticholinergika verabreicht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Benzamid-Derivat, Dopamin-Antagonist
ATC-Code: N05AL05

Amisulprid bindet selektiv mit einer hohen Affinität an menschliche Dopamin-D₂- und -D₃-Rezeptor-Subtypen. Es zeigt keine Affinität zu D₁-, D₄- und D₅-Rezeptor-Subtypen.

Im Gegensatz zu klassischen und anderen atypischen Neuroleptika zeigt Amisulprid keine Affinität zu Serotonin-, alphaadrenergen, H₁- und cholinergen Rezeptoren. Zudem bindet Amisulprid nicht an Sigma-Rezeptoren.

In höheren Dosen hat Amisulprid eine ausgeprägte Präferenz zur Antagonisierung postsynaptischer D₂-Rezeptoren im limbischen System im Vergleich zu einer geringen Blockade der D₂-Rezeptoren im Striatum. Im Gegensatz zu klassischen Neuroleptika führt Amisulprid nicht zu einer Katalapsie oder zu einer Hypersensibilisierung von D₂-Dopaminrezeptoren nach wiederholter Anwendung.

In niedriger Dosierung blockiert Amisulprid primär präsynaptische D₂-/D₃-Rezeptoren. Dieser Antagonismus führt zu einer Dopamin-Ausschüttung, die verantwortlich ist für die desinhibierenden Effekte.

Dieses atypische pharmakologische Profil erklärt möglicherweise die klinische Wirksamkeit von Amisulprid sowohl auf die Positiv- wie auch auf die Negativsymptomatik schizophrener psychotischer Störungen mit gleichzeitig geringem Auftreten extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen.



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 3-4 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.

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.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Amisulprid beträgt 48 %.

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. Die Eliminationshalbwertszeit von Amisulprid beträgt ca. 12 Stunden nach oraler Einnahme.

Amisulprid wird über die Nieren vorwiegend unverändert 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.

Eine kohlenhydratreiche Mahlzeit (mit 68 % flüssigem Anteil) senkt die AUC-Werte und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Amisulprid erheblich, außerdem verkürzt sich die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}). Bei einer fettreichen Mahlzeit wurden keine Veränderungen dieser Parameter beobachtet. Die Bedeutung dieser Beobachtungen für den klinischen Alltag ist jedoch nicht bekannt.

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 2,5-3 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 auch

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 10-30%igen 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

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Amisulprid an Ratten mit max. 200 mg/kg KG/Tag und Hunden mit max. 120 mg/kg KG/Tag trat keine spezifische Organtoxizität auf. Apathie, Lethargie und Tremor wurden beobachtet. Erhöhte Cholesterol- und Lipidwerte im Plasma sowie transiente Tachykardien traten nur bei Hunden auf.

In Tierversuchen ergaben sich für Amisulprid Anhaltspunkte für 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.

In Studien zum tumorerezeugenden Potenzial an Mäusen und Ratten wurden erhöhte Inzidenzen für Tumoren der Brustdrüse, der Hypophyse, der Nebennieren sowie des endokrinen Pankreas beobachtet. Eine wirkungsfreie Dosis konnte nicht bestimmt werden. Bereits in der niedrigsten Dosisgruppe (30 mg/kg) traten bei beiden Tierarten erhöhte Tumorinzidenzen auf.

Erklärt wird die Induktion der Tumoren durch die antidopaminerge und Hyperprolaktinämie-induzierende Wirkung von Amisulprid und die besondere Empfindlichkeit von Nagern auf diese hormonellen Veränderungen. Der Induktionsmechanismus bei Nagern ist bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
 - Lactose-Monohydrat
 - mikrokristalline Cellulose
 - Hypromellose
 - Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- zusätzlich für Amisulprid HEXAL 400 mg Filmtabletten*
- Macrogolstearat 2000
 - Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Dauer der Haltbarkeit des Fertigarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Aluminium-Blisterverpackung

Packungsgrößen

20, 50, 100 Film-/Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
 Industriestraße 25
 83607 Holzkirchen
 Telefon: (08024) 908-0
 Telefax: (08024) 908-1290
 E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Amisulprid HEXAL 50 mg Tabletten
 37872.00.00

Amisulprid HEXAL 100 mg Tabletten
 57678.00.00

Amisulprid HEXAL 200 mg Tabletten
 57678.01.00

Amisulprid HEXAL 400 mg Filmtabletten
 57678.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Amisulprid HEXAL 50 mg Tabletten
 Datum der Erteilung der Zulassung:
 7. Januar 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 23. Juni 2010

Amisulprid HEXAL 100/- 200 mg Tabletten/- 400 mg Filmtabletten
 Datum der Erteilung der Zulassungen:
 10. Februar 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:
 22. Juli 2010



10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig