ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Solian 100 mg/ml Tropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 100 mg Amisulprid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 ml Lösung enthält 1 mg/ml Methyl-4-hydroxybenzoat, 0,5 mg/ml Propyl-4-hydroxybenzoat, Ethanol (Bestandteil von Karamellaroma).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Klare, gelbbraune Lösung mit charakteristischem Karamellgeruch.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Solian ist angezeigt für die Behandlung von akuten und chronischen schizophrenen Störungen:

- produktive Psychoseformen des schizophrenen Formenkreises, besonders mit paranoid-halluzinatorischem Syndrom (z. B. Wahnsymptomatik, Halluzinationen, psychotische Denkstörungen),
- nicht produktive Psychoseformen des schizophrenen Formenkreises (z. B. Antriebsminderung, Affektverflachung, emotionaler Rückzug).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Für die individuellen Dosierungen stehen Solian 50 mg/200 mg/400 mg Tabletten sowie Solian 100 mg/ml Tropfen zur Verfügung.

Dosierung

Nicht produktive Psychoseformen bzw. Inhibitionssymptome:

Erwachsene:

Täglich 50–300 mg Amisulprid ($1/2$ –3 ml Lösung). Die Dosierung sollte individuell angepasst werden.

Produktive Psychoseformen:

Erwachsene:

Täglich 400–800 mg Amisulprid (4–8 ml Lösung). In Einzelfällen kann die Tagesdosis auf maximal 1200 mg Amisulprid (12 ml Lösung) erhöht werden. Da die Verträglichkeit von Dosen

über 1200 mg Amisulprid täglich nicht hinreichend belegt ist, sollten solche Dosen nicht zur Anwendung kommen.

Beide Indikationen:

Eine schrittweise Doseinstellung zu Beginn der Behandlung ist nicht erforderlich. Die Dosierung soll entsprechend dem individuellen Ansprechen angepasst werden.

Bei Patienten mit gemischten positiven und negativen Symptomen sollten die Dosen angepasst werden, um die positiven Symptome optimal zu beheben. In der Erhaltungstherapie sollte jeweils die geringste wirksame Dosis verordnet werden.

Ältere Patienten (ab 65 Jahre):

Die Sicherheit von Amisulprid wurde anhand einer limitierten Anzahl von älteren Patienten untersucht. Amisulprid sollte mit besonderer Vorsicht zur Anwendung kommen, da ein mögliches Risiko für die Entwicklung einer Hypotonie und Sedierung besteht. Eine Reduzierung der Dosis kann aufgrund einer Niereninsuffizienz erforderlich sein.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Amisulprid wird renal eliminiert. Bei Niereninsuffizienz sollte die Dosis bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30–60 ml/min auf die Hälfte und bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 10–30 ml/min auf ein Drittel reduziert werden.

Da bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) keine Erfahrungen mit Amisulprid vorliegen, ist besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Da dieses Arzneimittel schwach metabolisiert wird, ist eine Dosisreduktion nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Jugendliche von 14 bis 18 Jahren:

Für die Anwendung von Amisulprid bei Jugendlichen ab dem 14. bis zum 18. Lebensjahr liegen begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor und sie kann daher nicht empfohlen werden. Bei zwingender Indikation sollte die Dosierung für Erwachsene angewendet werden.

Kinder und Jugendliche bis 14 Jahre:

Die Anwendung von Amisulprid bei Kindern und Jugendlichen bis zum 14. Lebensjahr ist kontraindiziert, da die Sicherheit noch nicht belegt wurde (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Amisulprid kann bis zu 400 mg (4 ml) täglich in einer Einzeldosis verabreicht werden. Bei Tagesdosen über 400 mg Amisulprid sollte die jeweilige Tagesdosis auf zwei Einzeleinnahmen verteilt werden.

Für die korrekte Dosierung von Solian Tropfen ist eine Applikationsspritze vorgesehen. Diese weist eine Graduierung in mg Wirkstoff auf dem Kolben auf. Die verordnete Wirkstoffmenge einer Einzelgabe wird in die Applikationsspritze bis zur entsprechenden Markierung aufgezogen und zusammen mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) eingenommen.

Solian Tropfen werden unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen.

Dauer der Anwendung

Hinreichende Erfahrungen aus kontrollierten Studien liegen für eine Zeitdauer von einem Jahr vor. Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Vorliegen von Prolaktin-abhängigen Tumoren: hypophysäre Prolaktinome oder Mammakarzinome (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8);
- Phäochromozytom;
- Kinder und Jugendliche bis zum 14. Lebensjahr, wegen mangelnder Erfahrung (siehe Abschnitt 4.2);
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6);
- Kombination mit Arzneimitteln zur Behandlung von Parkinson wie Levodopa bzw. Dopaminagonisten (wie z. B. Bromocriptin und Ropinirol) (siehe Abschnitt 4.5);
- Kombination mit Arzneimitteln, die schwerwiegende Herzrhythmusstörungen (Torsade de pointes) auslösen können:
 - Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen der Klasse Ia (wie z. B. Chinidin und Disopyramid),
 - Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen der Klasse III (wie z. B. Amiodaron und Sotalol),
 - andere Arzneimittel, 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).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, Knochenmarksschäden, schweren Leber- und Nierenschäden sowie bei Patienten mit Morbus Parkinson darf die Behandlung nur unter strenger ärztlicher Kontrolle und vorsichtiger Dosierung erfolgen (wie andere antidopaminerge Substanzen darf Solian bei bestehender Parkinson-Erkrankung nur mit Vorsicht eingesetzt werden, da eine Verschlechterung dieser Krankheit nicht ausgeschlossen werden kann; Solian darf daher nur angewendet werden, wenn eine neuroleptische Behandlung unabdingbar ist). Bei Patienten mit einer bestehenden Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmakaintoxikation muss vor einer Behandlung mit Solian zuerst eine erfolgreiche Therapie der Intoxikation durchgeführt werden, da es schon bei einer Behandlung im therapeutischen Bereich mit den oben genannten Wirkstoffen zu Wechselwirkungen aufgrund der zentral dämpfenden Eigenschaften kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Thromboembolierisiko

Antipsychotika, inklusive Amisulprid, können mit dem Auftreten venöser Thromboembolien (VTE) in Zusammenhang gebracht werden.

Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für eine VTE aufweisen, sollen alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Amisulprid genau bestimmt und Vorbeugungsmaßnahmen getroffen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Erhöhte Mortalität bei älteren Menschen mit Demenz

Ältere Menschen mit Demenz, die mit Antipsychotika behandelt wurden, weisen ein geringfügig erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu unbehandelten Patienten auf.

Wenngleich die Todesursachen in den klinischen Studien mit atypischen Antipsychotika sehr variabel waren, traten die meisten Todesfälle entweder im Zusammenhang mit kardiovaskulären (z. B. Herzinfarkt, plötzlicher Tod) oder infektiösen Ereignissen (z. B. Pneumonie) auf.

Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass, ähnlich wie bei der Behandlung mit atypischen antipsychotischen Wirkstoffen, die Todesrate bei der Behandlung mit konventionellen antipsychotischen Wirkstoffen ansteigen kann.

Inwieweit die Befunde einer erhöhten Mortalität in den Beobachtungsstudien auf die Behandlung mit antipsychotischen Wirkstoffen oder aber auf die jeweiligen Patientenkriterien zurückzuführen sind, ist unklar (siehe Abschnitt 5.1).

Amisulprid ist nicht für die Behandlung von Verhaltensstörungen in Zusammenhang mit Demenz zugelassen.

Malignes neuroleptisches Syndrom

Wie bei anderen Neuroleptika auch kann in sehr seltenen Fällen ein malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) auftreten, das eine potenziell tödliche Komplikation darstellt. Dieses ist durch hohes Fieber, Muskelrigidität, vegetative Störungen, Bewusstseinsstörungen, Rhabdomyolyse und erhöhte CPK-Werte charakterisiert. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome entwickelt, die auf MNS hinweisen, oder eine ungeklärte Hyperthermie auftritt, müssen, insbesondere bei hohen Tagesdosen, alle Antipsychotika, einschließlich Amisulprid, sofort 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 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 gleichzeitige Anwendung mit Neuroleptika sollte vermieden werden.

Schlaganfall

In randomisierten klinischen placebokontrollierten Studien an älteren Patienten mit Demenz, die mit bestimmten atypischen Antipsychotika behandelt wurden, konnte ein Anstieg des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse um das 3-Fache beobachtet werden. Der Grund für diesen Risikoanstieg ist nicht bekannt. Ein Anstieg des Risikos im Zusammenhang mit anderen Antipsychotika oder anderen Patientenpopulationen kann nicht zur Gänze ausgeschlossen werden. Amisulprid sollte daher bei Patienten mit Schlaganfallrisiko mit Vorsicht angewendet werden.

Brustkrebs

Amisulprid kann einen Anstieg der Prolaktinkonzentration im Blut verursachen. Deshalb sollte bei Patientinnen, die Brustkrebs hatten oder die ein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigen, eine Therapie mit dem Arzneimittel sorgfältig überwacht werden.

Diabetes mellitus

Das Auftreten von Hyperglykämie wurde bei Patienten berichtet, die mit einigen atypischen Antipsychotika, einschließlich Amisulprid, behandelt wurden. Deshalb sind Patienten mit diagnostiziertem Diabetes mellitus bzw. mit Risikofaktoren für Diabetes, bei denen eine Behandlung mit Amisulprid begonnen wird, hinsichtlich ihres Blutzuckerspiegels entsprechend zu überwachen.

Epilepsie

Amisulprid kann die epileptische Reizschwelle senken. Deshalb sind Patienten mit Epilepsie in der Anamnese während einer Amisulprid-Behandlung streng zu überwachen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Da Amisulprid über die Nieren ausgeschieden wird, sollte die Tagesdosis bei eingeschränkter Nierenfunktion herabgesetzt oder eine intermittierende Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist Amisulprid, ebenso wie andere Neuroleptika, aufgrund eines möglichen Risikos für Hypotension oder Sedierung mit besonderer Vorsicht anzuwenden. Eine Reduzierung der Dosis kann aufgrund einer Niereninsuffizienz erforderlich sein.

Entzugserscheinungen

Nach einem abrupten Absetzen von hohen therapeutischen Dosen von antipsychotischen Arzneimitteln wurden Entzugserscheinungen, einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Insomnia, beschrieben. Das Entstehen von unwillkürlichen Bewegungsstörungen (wie z. B. Akathisie, Dystonie und Dyskinesie) wurde im Zusammenhang mit Amisulprid beschrieben, ebenso wie das Auftreten von psychotischen Symptomen wiederkehren kann. Deshalb ist ein schrittweises Absetzen von Amisulprid zu empfehlen.

Mögliche hämatologische Veränderungen

Es wurde von Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose in Verbindung mit Antipsychotika, einschließlich Amisulprid, berichtet. Ungeklärte Infektionen oder Fieber können ein Hinweis auf eine Blutdyskrasie sein (siehe Abschnitt 4.8) und erfordern eine sofortige hämatologische Untersuchung.

Benigner Hypophysentumor

Amisulprid kann die Prolaktinspiegel erhöhen. Fälle von benignen Hypophysentumoren, wie Prolaktinome, wurden während der Therapie mit Amisulprid beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn sehr hohe Prolaktinspiegel oder klinische Anzeichen eines Hypophysentumors vorliegen (wie Einschränkung des Gesichtsfeldes und Kopfschmerzen), sollte eine Untersuchung der Hypophyse anhand eines bildgebenden Verfahrens erfolgen. Wenn die Diagnose eines Hypophysentumors bestätigt wird, muss die Behandlung mit Amisulprid abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Lebertoxizität

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).

Sonstige Hinweise

Solian Tropfen enthalten Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat als Konservierungsmittel. Diese Bestandteile können allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Das in Solian Tropfen enthaltene Karamellaroma enthält geringe Mengen an Ethanol (Alkohol), weniger als 100 mg pro Dosis.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen

- Arzneimittel, die schwerwiegende Herzrhythmusstörungen (Torsade de pointes) auslösen können (siehe auch Abschnitt 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.
 - Thioridazin, Sultoprid (Neuroleptika),
 - bestimmte Antiparasitika (Pentamidin), bestimmte Malariamittel (Halofantrin), Gyrasehemmer (Sparfloxacin), Antimykotika (Imidazol),
 - Makrolide (intravenöse Gabe von Erythromycin),
 - Cisaprid (Magen-Darm-Mittel),
 - Bepridil,
 - Methadon,
 - intravenös verabreichtes Vincamin (durchblutungsförderndes Mittel).
- Levodopa (gegenseitige Wirkungsabschwächung zwischen Levodopa und Neuroleptika). Amisulprid kann den Effekt von Dopaminagonisten, wie z. B. Bromocriptin, Ropinirol, aufheben.

Nicht empfohlene Kombinationen

- Amisulprid kann die zentralen Wirkungen von Alkohol verstärken. Während der Behandlung mit Amisulprid ist daher der Konsum von Alkohol zu vermeiden.

Vorsicht ist weiters geboten bei

- zentral dämpfenden Arzneimitteln wie Narkotika, Analgetika, sedativen H₁-Antihistaminika, Barbituraten, Benzodiazepinen und anderen Anxiolytika, Clonidin und seinen Derivaten.
- In Kombination mit anderen Psychopharmaka kann eine Potenzierung der zentral dämpfenden Wirkung (Sedierung, Somnolenz, beeinträchtigt Reaktionsvermögen) nicht ausgeschlossen werden.
- Antihypertensiva und anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln.
- Vorsicht wird angeraten bei der Verschreibung von Amisulprid in Kombination mit Arzneimitteln, die eine Verlängerung des QT-Intervalls hervorrufen können (wobei z. B. Klasse-Ia-Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Disopyramid) und Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol) kontraindiziert sind):

- Bradykardie-induzierende Arzneimittel wie Betablocker, bestimmte Calciumkanalblocker wie Diltiazem und Verapamil, Clonidin, Guanfacin, Digitalisglykoside,
- Hypokaliämie-induzierende Arzneimittel wie Diuretika, stimulierende Laxanzien, intravenöse Gabe von Amphotericin B, Glukokortikoide, Tetracosactid; eine Hypokaliämie muss behandelt werden.
- Neuroleptika wie Pimozid, Haloperidol,
- trizyklische Antidepressiva (Imipramin),
- Lithium,
- bestimmte Antihistaminika (Astemizol, Terfenadin),
- bestimmte Malariamittel (z. B. Mefloquin) (siehe Abschnitt 4.4).
- Gemeinsame Verabreichung von Amisulprid und Clozapin kann zu einem Anstieg des Plasmaspiegels von Amisulprid führen.

Über mögliche Interaktionen mit Antibiotika liegen noch keine Erfahrungen vor. Daher sind Patienten unter einer derartigen Therapie in den ersten Wochen sorgfältig zu beobachten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Amisulprid bei Schwangeren vor. Die Unbedenklichkeit von Amisulprid in der Schwangerschaft beim Menschen wurde nicht belegt.

Amisulprid ist plazentagängig.

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Neugeborene, die während des dritten Schwangerschaftstrimenons Antipsychotika (einschließlich Solian) ausgesetzt waren, sind nach der Geburt durch Nebenwirkungen wie extrapyramidale Symptome und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schweregrad und Dauer nach der Entbindung variieren können (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden Fälle von Unruhe, Hypertonie, Hypotonie, Tremor, Schläfrigkeit, Atemnot oder Schwierigkeiten beim Füttern berichtet. Aus diesem Grund sind Neugeborene sorgfältig zu überwachen.

Stillzeit

Amisulprid geht in recht großen Mengen in die Muttermilch über, in einigen Fällen über den akzeptierten Wert von 10 % der gewichtsangepassten Dosis der Mutter, Blutkonzentrationen bei gestillten Säuglingen wurde allerdings nicht ausgewertet. Es gibt nicht ausreichende Information über die Effekte von Amisulprid auf Neugeborene/Säuglinge. Es muss entschieden werden, ob das Stillen eingestellt oder die Behandlung mit Amisulprid abgebrochen wird, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Behandlung für die Frau zu berücksichtigen sind.

Fertilität

Eine Abnahme der Fertilität, die mit den pharmakologischen Wirkungen der Substanz (Prolaktin-vermittelter Effekt) in Zusammenhang steht, wurde bei behandelten Tieren beobachtet.

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

Solian kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch Somnolenz und verschwommenes Sehen verursachen und das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden kann (siehe Abschnitt 4.8). Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol und mit zentral dämpfenden Arzneimitteln.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in kontrollierten klinischen Studien und durch Spontanberichte beobachtet. Es sollte berücksichtigt werden, dass es unter Umständen schwierig sein kann, Nebenwirkungen von Symptomen der zugrunde liegenden Erkrankung zu unterscheiden.

Im empfohlenen Dosisbereich sind Nebenwirkungen meist von leichter und nur vorübergehender Natur.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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 aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

MedDRA-System Organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			Leukopenie, Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4)	Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4)	
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			allergische Reaktionen		

MedDRA-System Organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<i>Endokrine Erkrankungen</i>		Erhöhung der Prolaktinkonzentration im Plasma, Galaktorrhö, Amenorrhö, Gynäkomastie, Brustschmerzen, erektile Dysfunktion		benigner Hypophysentumor wie Prolaktinom	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>			Hyperglykämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie	Hyponatriämie, Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		Schlaflosigkeit, Angst, Agitation, sexuelle Fehlfunktion	Verwirrung		
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	extrapyramidale Symptome: Tremor, Rigidität, Hypokinesie, Hypersalivation, Akathisie, Dyskinesie	akute Dystonie, Somnolenz, Vertigo	Spätdyskinesien, Krampfanfälle	malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)	Restless-Legs-Syndrom
<i>Augenerkrankungen</i>		verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt 4.7)			
<i>Herzerkrankungen</i>			Bradykardie	QT-Intervall-Verlängerung, ventrikuläre Arrhythmien, wie Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, Herzstillstand, plötzlicher Tod (siehe Abschnitt 4.4).	

MedDRA-System Organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<i>Gefäßkrankungen</i>		Hypotension	Blutdruckanstieg	venöse Thromboembolie Pulmonalembolie, tiefe Venenthrombose (siehe Abschnitt 4.4),	
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>			verstopfte Nase, Aspirationspneu- monie		
<i>Erkrankung des Gastrointestinaltrakts</i>		Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrocken- heit			
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>			hepatozelluläre Schädigung		
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>				Angioödem, Urtikaria	Photosensibili- täts- reaktionen
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>			Osteopenie, Osteoporose		Rhabdomyoly- se
<i>Erkrankungen der Niere und Harnwege</i>			Harnverhalten		
<i>Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen</i>					Entzugssyndr- om bei Neugeborene n (siehe Abschnitt 4.6)
<i>Untersuchungen</i>		Gewichtszu- nahme	Anstieg der Leberenzyme		Anstieg der Kreatin- phosphokinas e- konzentration im Blut

MedDRA-System Organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					Sturz infolge von Nebenwirkun gen, die das Körper- gleichgewicht beeinträchtige n

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Endokrine Erkrankungen

Häufig: Amisulprid verursacht eine Erhöhung der Prolaktinkonzentration im Plasma, die nach Absetzen von Amisulprid reversibel ist. Daraus kann eine Galaktorrhö, Amenorrhö, Gynäkomastie, Brustschmerzen oder erektile Dysfunktion resultieren.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: extrapyramidale Symptome: Tremor, Rigidity, Hypokinesie, Hypersalivation, Akathisie, Dyskinesie. Diese Symptome sind bei korrekter Dosierung generell mild ausgeprägt und ohne Absetzen von Amisulprid nach Verabreichung von Antiparkinson-Arzneimitteln teilweise reversibel. Die Inzidenz extrapyramidaler Symptome ist dosisabhängig und bei Patienten mit prädominanter negativer Symptomatik mit Therapiedosen von 50–300 mg/Tag sehr gering.

Häufig: akute Dystonie (spastischer Schiefhals, Blickkrampf und Kieferkrämpfe). Diese Symptome sind nach Verabreichung von Antiparkinson-Arzneimitteln unter Beibehaltung der Amisulprid-Therapie reversibel.

Gelegentlich: Bei Langzeitverwendung können Spätdyskinesien, gekennzeichnet durch rhythmische unwillkürliche Bewegungen, vorzugsweise der Zunge und/oder des Gesichts, auftreten. In diesen Fällen ist die Behandlung mit Antiparkinson-Arzneimitteln nicht angezeigt, da diese entweder keine Wirkung zeigen oder die Symptome verstärken können.

Selten: malignes neuroleptisches Syndrom, das eine potenziell tödliche Komplikation darstellt (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: verstopfte Nase, Aspirationspneumonie (hauptsächlich in Verbindung mit anderen antipsychotischen und ZNS-dämpfenden Arzneimitteln).

Untersuchungen

Gelegentlich: Anstieg der Leberenzyme, insbesondere der Transaminasen.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es liegen begrenzte Erfahrungen zur Überdosierung mit Amisulprid vor.

Symptome

Über eine Verstärkung der bekannten pharmakologischen Effekte wurde berichtet. Zeichen einer Überdosierung können Benommenheit, Sedierung, komatöse Zustände, Hypotension und extrapyramidale Symptome sein.

Todesfälle wurden hauptsächlich in Kombination mit anderen psychotropen Wirkstoffen berichtet.

Maßnahmen bei Überdosierung

Im Fall 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 die üblichen Vorsichtsmaßnahmen eingeleitet werden: kontinuierliche Überwachung der Vitalfunktionen und des EKG (Risiko einer Verlängerung des QT-Intervalls), so lange, bis sich der Patient erholt. Beim Auftreten ausgeprägter extrapyramidaler 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-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-, alpha-adrenergen-, H₁- und cholinergen Rezeptoren. Zudem bindet Amisulprid nicht an Sigma-Rezeptoren. Bei Tieren hat Amisulprid in höheren Dosen 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 Katalepsie 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 vermehrten Dopaminausschüttung, 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 extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen.

In klinischen Studien, die auch schizophrene Patienten mit akuter Exazerbation einschlossen, schwächte Solian die zusätzlichen negativen Symptome genauso ab wie auch die emotionalen Symptome, wie z. B. eine Gemütskrankheit.

Bei älteren Patienten, die aufgrund einer demenzbezogenen Psychose mit antipsychotischen Wirkstoffen behandelt wurden, besteht ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Auswertungen von placebokontrollierten Studien (durchschnittliche Dauer 10 Wochen), die hauptsächlich an Patienten, die mit atypischen antipsychotischen Wirkstoffen behandelt wurden, durchgeführt wurden, ergaben ein Mortalitätsrisiko, das um das 1,6- bis 1,7-Fache höher war als bei placebobehandelten Patienten. Im Verlauf einer typischen kontrollierten klinischen Studie über 10 Wochen ergab sich eine Todesrate von 4,5 % bei Patienten mit Wirkstoffbehandlung gegenüber 2,6 % in der Placebogruppe. Wenngleich die Todesursachen in den klinischen Studien mit atypischen Antipsychotika sehr variabel waren, traten die meisten Todesfälle entweder im Zusammenhang mit kardiovaskulären (z. B. Herzinfarkt, plötzlicher Tod) oder infektiösen Ereignissen (z. B. Pneumonie) auf. Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass, ähnlich wie bei der Behandlung mit atypischen antipsychotischen Wirkstoffen, die Todesrate bei der Behandlung mit konventionellen antipsychotischen Wirkstoffen ansteigen kann.

Inwieweit die Befunde einer erhöhten Mortalität in den Beobachtungsstudien auf die Behandlung mit antipsychotischen Wirkstoffen oder aber auf die jeweiligen Patientenkriterien zurückzuführen sind, ist unklar (siehe Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Beim Menschen zeigen sich nach oraler Einnahme von Amisulprid zwei Maximalkonzentrationen: 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.

Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf das kinetische Profil von Amisulprid.

Die Substanz zeigt keine Akkumulation und das pharmakokinetische Profil bleibt nach wiederholter Anwendung unverändert.

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. Es kommt zu keiner Anreicherung von Amisulprid und die Pharmakokinetik bleibt nach der Gabe wiederholter Dosen unverändert. Die absolute Bioverfügbarkeit von Amisulprid beträgt 48 %.

Biotransformation

Amisulprid wird nur zu ca. 4 % metabolisiert; zwei pharmakologisch inaktive Metaboliten wurden identifiziert. Die Eliminationshalbwertszeit von Amisulprid beträgt nach oraler Einnahme ca. 12 Stunden.

Elimination

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. Das kinetische Profil wird durch eine Mahlzeit nicht beeinflusst.

Eine kohlenhydratreiche Mahlzeit (beinhaltet 68 % Flüssigkeit) senkt AUCs, $t_{\max}$ und $C_{\max}$ von Amisulprid. Es wurden aber keine Veränderungen nach einer fettreichen Mahlzeit beobachtet. Allerdings ist die Bedeutung dieser Beobachtungen in der allgemeinen klinischen Anwendung nicht bekannt.

Spezielle Patientengruppen

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 mittelmäßig eingeschränkter Nierenfunktion auf das Zehnfache. Die Erfahrungen sind jedoch beschränkt und es gibt keine Daten mit höheren Dosen als 50 mg.

Amisulprid ist nur sehr schwach dialysierbar.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (> 65 Jahre) wurden geringe Veränderungen der Kinetik beobachtet (10%iger–30%iger Anstieg von $C_{\max}$, $t_{1/2}$ und AUC nach einer Einzeldosis von 50 mg). Diese sind wahrscheinlich auf eine veränderte Nierenfunktion im Alter zurückzuführen. Es sind keine Daten über eine mehrmalige Verabreichung verfügbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Amisulprid an Ratten mit maximal 200 mg/kg/Tag und Hunden mit maximal 120 mg/kg/Tag trat keine spezifische Organtoxizität auf.

Apathie, Lethargie und Tremor wurden beobachtet. Erhöhte Cholesteroll- und Lipidwerte im Plasma sowie transiente Tachykardien traten nur bei Hunden auf.

In Tierversuchen rief Amisulprid bei Dosen, die einer äquivalenten Humandosis von 2000 mg/Tag und darüber für einen 50-kg-schweren Patienten entsprachen, einen Einfluss auf das fötale Wachstum und die Entwicklung hervor. Es konnte kein teratogenes Potenzial von Amisulprid nachgewiesen werden. Studien zu der Auswirkung von Amisulprid auf das Verhalten der Nachkommen wurden nicht durchgeführt.

In Studien zum kanzerogenen 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

Gesweet® (Süßungsmittel bestehend aus Saccharin-Natrium, Glucono- δ -lacton, Natriumgluconat),
Salzsäure 36 % (zur pH-Werteinstellung),
Methyl-4-hydroxybenzoat,
Propyl-4-hydroxybenzoat,
Kaliumsorbat,
Karamellaroma (enthält Ethanol und Propylenglykol),
gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach dem erstmaligen Öffnen sind Solian 100 mg/ml Tropfen 18 Monate haltbar (siehe Abschnitt 6.4).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche Typ III mit kindersicherem Alu-Verschluss (mit PVDC/PE-Einlage);
Applikationsspritze (Polystyren und Polyethylen).
Packungen mit 1, 3 und 5 Flaschen zu je 60 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

sanofi-aventis GmbH
Turm A, 29. OG
Wienerbergstraße 11
1100 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-24891

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. April 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Februar 2010

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.