

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amisu 50 mg-Tabletten
Amisu 100 mg-Tabletten
Amisu 200 mg-Tabletten
Amisu 400 mg-Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Amisu 50 mg-Tabletten: Jede Tablette enthält 50 mg Amisulprid.
Amisu 100 mg-Tabletten: Jede Tablette enthält 100 mg Amisulprid.
Amisu 200 mg-Tabletten: Jede Tablette enthält 200 mg Amisulprid.
Amisu 400 mg-Tabletten: Jede Tablette enthält 400 mg Amisulprid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat
Jede 50 mg-Tablette enthält 25,00 mg Lactose-Monohydrat.
Jede 100 mg-Tablette enthält 50,00 mg Lactose-Monohydrat.
Jede 200 mg-Tablette enthält 100,00 mg Lactose-Monohydrat.
Jede 400 mg-Tablette enthält 200,00 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Amisu 50 mg-Tabletten: Weiße, runde, flache Tabletten mit einem Durchmesser von 7 mm.

Amisu 100 mg-Tabletten: Weiße, runde, flache Tabletten mit einem Durchmesser von 9,5 mm und der Prägung „MC“ auf einer Seite.

Amisu 200 mg-Tabletten: Weiße, runde, flache Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe und einem Durchmesser von 11,5 mm. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Amisu 400 mg-Tabletten: Weiße, bikonvexe, kapselförmige Tabletten mit beidseitiger Bruchkerbe und den Abmessungen 19 x 10 mm. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Amisu wird angewendet für die Behandlung von akuten und chronischen schizophrenen Störungen mit

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Für die individuellen Dosierungen stehen Amisu 50 mg/100mg/200 mg/400 mg -Tabletten zur Verfügung.

Dosierung

Nicht produktive Psychoseformen bzw. Inhibitionssymptome:

Erwachsene:

Täglich 50–300 mg Amisulprid. Die Dosierung sollte individuell angepasst werden.

Produktive Psychoseformen:

Erwachsene:

400-800 mg Amisulprid täglich. In Einzelfällen kann die Tagesdosis auf maximal 1200 mg/Tag erhöht werden. Da die Sicherheit von Dosen über 1200 mg täglich nicht hinreichend belegt ist, sind solche Dosen nicht zu verwenden.

Beide Indikationen:

Zu Beginn der Behandlung mit Amisulprid ist keine spezifische Titration erforderlich. Die Dosis ist entsprechend der individuellen Reaktion anzupassen.

Bei Patienten mit gemischten produktiven und nicht produktiven Symptomen sind die Dosen anzupassen, um die produktiven Symptome optimal zu beheben.

Die Erhaltungstherapie ist individuell anzupassen und die geringste wirksame Dosis ist zu verordnen.

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Amisulprid wird renal eliminiert. Bei Niereninsuffizienz ist die Dosis bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 0,5 und 1,0 ml/s (30-60 ml/min) auf die Hälfte und bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 0,2 und 0,6 ml/s (10-30 ml/min) auf ein Drittel zu reduzieren.

Da bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 0,2 ml/s (< 10 ml/min)) keine Erfahrungen mit Amisulprid vorliegen, ist besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Da Amisulprid 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 täglich in einer Einzeldosis verabreicht werden. Bei Tagesdosen über 400 mg Amisulprid sollte die jeweilige Tagesdosis auf zwei Einzeleinnahmen verteilt werden.

Amisu Tabletten werden unzerkaut, zusammen mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) 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
- Prolaktin-abhängige Tumoren, z.B. hypophysäre Prolaktinome oder Mammakarzinome (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)
- Phäochromozytom
- Anwendung bei Kindern und Jugendliche bis zum 14. Lebensjahr, wegen mangelnder Erfahrung (siehe Abschnitt 4.2)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln zur Behandlung von Parkinson wie Levodopa bzw. Dopaminagonisten (wie z. B. Bromocriptin und Ropinirol) (siehe Abschnitt 4.5)
- Gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die schwerwiegende Herzrhythmusstörungen (Torsade de pointes) auslösen können:
 - o Antiarrhythmika Klasse Ia, wie z.B. Chinidin und Disopyramid
 - o Antiarrhythmika Klasse III, wie z.B. Amiodaron und Sotalol
 - o andere Arzneimittel, wie z.B. Bepridil, Cisaprid, Sultoprid, Thioridazin, Methadon, intravenöse Gabe von Erythromycin, intravenöse Gabe von Vincamin, Halofantrin, Pentamidin, Sparfloxacin, Imidazol-Antimykotika (siehe 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 Amisu bei bestehender Parkinson-Erkrankung nur mit Vorsicht eingesetzt werden, da eine Verschlechterung dieser Krankheit nicht ausgeschlossen werden kann; Amisu 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 Amisu 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

Fälle venöser Thromboembolien (VTE) wurden bei mit Antipsychotika, inklusive Amisulprid, behandelten Patienten berichtet. 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 Patienten 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, Bewusstseinstörungen, Rhabdomyolyse und erhöhte Kreatininphosphokinase (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 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, 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 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 ist daher bei Patienten mit Schlaganfallrisiko mit Vorsicht anzuwenden.

Brustkrebs

Amisulprid kann die Prolaktinspiegel erhöhen. Deshalb sind Patientinnen, die selbst oder innerhalb der Familie Brustkrebs hatten, während der Therapie mit Amisulprid sorgfältig zu überwachen.

Hyperglykämie

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, ist die Tagesdosis bei eingeschränkter Nierenfunktion herabzusetzen oder eine intermittierende Behandlung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

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

Entzugserscheinungen

Nach abruptem Absetzen hoher Dosen antipsychotischer Arzneimittel 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 psychotische Symptome wieder auftreten können. Deshalb ist ein schrittweises Absetzen von Amisulprid zu empfehlen.

Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose

Es wurde von Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose in Verbindung mit Antipsychotika, einschließlich Amisulprid, berichtet. Ungeklärte Infektionen oder Fieber können ein Hinweis auf eine Blut-Dyskrasie 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), hat eine Untersuchung der Hypophyse anhand eines bildgebenden Verfahrens zu 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).

Lactose

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

Sonstige Hinweise

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen

- Arzneimittel, die schwerwiegende Herzrhythmusstörungen (Torsade de pointes) auslösen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4):
 - o Antiarrhythmika Klasse Ia, wie z.B. Chinidin und Disopyramid
 - o Antiarrhythmika Klasse III, wie z.B. Amiodaron und Sotalol
- Andere Arzneimittel, wie z.B. Bepridil, Cisaprid (Magen-Darm-Mittel), Sultoprid, Thioridazin (Neuroleptika), Makrolide (intravenöse Gabe von Erythromycin), Methadon, intravenöse Gabe von Vincamin (durchblutungsförderndes Mittel), Halofantrin (bestimmte Malariamittel), Pentamidin (bestimmte Antiparasitika), Sparfloxacin (Gyrasehemmer), Imidazol (Antimykotika).
- Levodopa aufgrund der gegenseitigen Wirkungsabschwächung zwischen Levodopa und Neuroleptika. Amisulprid kann den Effekt von Dopamin-Agonisten, 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 geboten bei

- Zentral dämpfenden Arzneimitteln wie Narkotika, Anästhetika, 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, beeinträchtigtetes 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):
 - o Bradykardie-induzierende Arzneimittel, einschließlich Betablocker, bestimmte Calciumkanalblocker wie Diltiazem und Verapamil, Clonidin, Guanfacin und Digitalisglykoside,
 - o Hypokaliämie-induzierende Arzneimittel wie Diuretika, stimulierende Laxanzien, intravenöse Gabe von Amphotericin B, Glukokortikoide und Tetracosactid; eine Hypokaliämie muss behandelt werden.
 - o Neuroleptika wie Pimozid und Haloperidol,
 - o trizyklische Antidepressiva (Imipramin),
 - o Lithium
- bestimmte Antihistaminika (Astemizol, Terfenadin),
- bestimmte Malariamittel (z. B. Mefloquin) (siehe Abschnitt 4.4).
- Die 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 sind nur sehr begrenzte klinische Daten von Schwangeren, die Amisulprid erhielten, verfügbar. Die Sicherheit von Amisulprid in der Schwangerschaft beim Menschen wurde daher 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 Amisulprid) ausgesetzt waren, haben ein Risiko für Nebenwirkungen wie extrapyramidale Symptome und/oder Entzugssymptome, die in Schweregrad und Dauer unterschiedlich sein 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

Amisulprid kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch Somnolenz und verschwommenes Sehen verursachen und das Reaktionsvermögen so weit verändern, so 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.

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 auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach Schweregrad angeführt. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind zuerst gelistet.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Leukopenie, Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4)
	Selten	Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Allergische Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	Häufig	Erhöhung der Prolaktinkonzentration im Plasma, Galaktorrhö, Amenorrhö, Gynäkomastie, Mastodynie und erektile Dysfunktion
	Selten	Benigner Hypophysentumor, wie z.B. Prolaktinom
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Hyperglykämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie
	Selten	Hyponatriämie und SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion)
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Schlaflosigkeit, Angst, Agitation, sexuelle Fehlfunktion
	Gelegentlich	Verwirrung
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Extrapyramidale Symptome (Tremor, Rigidität, Hypokinesie, Hypersalivation, Akathisie, Dyskinesie)
	Häufig	Akute Dystonie, Somnolenz, Vertigo
	Gelegentlich	Spätdyskinesien, Krampfanfälle
	Selten	Malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
	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, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, Herzstillstand, plötzlicher Tod (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie
	Gelegentlich	Hypertonie
	Selten	Fälle venöser Thromboembolien, einschließlich Pulmonalembolie,

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
		manchmal mit letalem Ausgang, und Fälle tiefer Venenthrombose (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Verstopfte Nase, Aspirationspneumonie
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	hepatozelluläre Schädigung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Selten	Angioödem, Urtikaria
	Nicht bekannt	Photosensibilitätsreaktionen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Osteopenie, Osteoporose
	Nicht bekannt	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Harnverhalten
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	Nicht bekannt	Entzugssyndrom beim Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme
	Gelegentlich	Anstieg der Leberenzyme
	Nicht bekannt	Anstieg der Kreatinphosphokinasekonzentration im Blut
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Nicht bekannt	Sturz infolge von Nebenwirkungen, die das Körpergleichgewicht beeinträchtigen

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, Rigidität, 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 des Wirkstoffes wurde berichtet, wie z.B. Benommenheit, Sedierung, Koma, Hypotonie und extrapyramidale Symptome sein.

Todesfälle wurden hauptsächlich in Kombination mit anderen psychotropen Wirkstoffen berichtet.

Maßnahmen bei Überdosierung

Im Fall einer akuten Überdosierung ist die Möglichkeit einer Intoxikation mit mehreren Arzneimitteln in Betracht zu ziehen.

Da Amisulprid nur in geringen Mengen dialysierbar ist, ist eine Hämodialyse zur Elimination ungeeignet. Ein spezifisches Antidot für Amisulprid ist nicht bekannt. Bei Überdosierung sind daher die üblichen Vorsichtsmaßnahmen einzuleiten: genaue Überwachung der Vitalfunktionen und des EKGs (Risiko einer Verlängerung des QT-Intervalls), so lange, bis sich der Patient erholt. Beim Auftreten ausgeprägter extrapyramidaler Störungen sind Anticholinergika zu verabreichen.

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 Dopamin-Ausschüttung, die verantwortlich ist für die desinhibierenden Effekte.

Dieses atypische pharmakologische Profil erklärt möglicherweise die antipsychotische Wirksamkeit von Amisulprid sowohl auf die produktive wie auch auf die nicht produktive Symptomatik schizophrener psychotischer Störungen mit gleichzeitig geringem Auftreten extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen.

In klinischen Studien, die auch schizophrene Patienten mit akuter Exazerbation einschlossen, schwächte Amisulprid 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

Absorption

Beim Menschen zeigen sich nach oraler Einnahme von Amisulprid zwei Maximal-Konzentrationen: 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 bzw. 54 ± 4 ng/ml. Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf das kinetische Profil von Amisulprid.

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

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt 5,8 l/kg. Die Bindung an Plasmaproteine ist gering (16%); in dieser Hinsicht sind keine Interaktionen mit Arzneimitteln zu erwarten. Es kommt zu keiner Anreicherung von Amisulprid und die Pharmakokinetik bleibt nach Gabe wiederholter Dosen unverändert. Die absolute Bioverfügbarkeit von Amisulprid beträgt 48%.

Biotransformation

Amisulprid wird schwach metabolisiert; zwei pharmakologisch inaktive Metaboliten, die etwa 4% der Dosis entsprechen, wurden identifiziert. Die Eliminations-Halbwertszeit von Amisulprid beträgt nach oraler Einnahme ca. 12 Stunden.

Elimination

Amisulprid wird vorwiegend 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. Das kinetische Profil wird durch eine Mahlzeit nicht beeinflusst.

Eine kohlenhydratreiche Mahlzeit (beinhaltet 68% Flüssigkeit) senkt AUCs, T_{max} und C_{max} von Amisulprid signifikant, es wurden jedoch 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 Eliminations-Halbwertszeit 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 (siehe Abschnitt 4.2). Die Erfahrungen sind jedoch beschränkt und es gibt keine Daten mit Dosen höher als 50 mg. Amisulprid ist nur sehr schwach dialysierbar.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (> 65 Jahre) wurden geringe Veränderungen der Kinetik beobachtet (10-30%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 Tumorzinzenzen 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

Lactose-Monohydrat
Natriumstärkeglykolat Typ A
Hypromellose 2910 E5
Mikrokristalline Cellulose PH-101
Magnesiumstearat

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

Amisu 50 mg-Tabletten: PVC/PE/PVDC-Alu- oder PVC/PVDC-Alu-Blisterpackungen mit 12, 20, 30, 60, 90 und 100 Tabletten.

Amisu 100 mg-, 200 mg- und 400 mg-Tabletten: PVC/PE/PVDC-Alu- oder PVC/PVDC-Alu-Blisterpackungen mit 20, 30, 60, 90 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Amisu 50 mg-Tabletten Z.Nr.: 139001

Amisu 100 mg-Tabletten Z.Nr.: 139002

Amisu 200 mg-Tabletten Z.Nr.: 139003

Amisu 400 mg-Tabletten Z.Nr.: 139004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Juli 2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17.04.2024

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.