



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amisulprid PUREN 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 400 mg Amisulprid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 200 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis grauweiße, kapselförmige, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchkerbe auf der einen und der Prägung „L 76“ auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Die Größe beträgt 18,1 mm x 7,9 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Amisulprid PUREN ist angezeigt für die Behandlung von akuten und chronischen schizophrenen Störungen, bei denen positive Symptome (wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Denkstörungen) und/oder negative Symptome (wie emotionale Abstumpfung, emotionaler und sozialer Rückzug) vorherrschend sind, einschließlich Patienten mit primär negativen Zuständen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Positive Symptome

Bei akuten psychotischen Episoden werden orale Dosen zwischen 400 mg/Tag und 800 mg/Tag empfohlen. In Einzelfällen kann die Tagesdosis auf bis zu 1.200 mg erhöht werden. Da die Sicherheit von Dosen über 1.200 mg täglich nicht hinreichend belegt ist, sollten solche Dosen nicht zur Anwendung kommen.

Eine spezielle schrittweise Dosiseinstellung zu Behandlungsbeginn mit Amisulprid PUREN ist nicht erforderlich. Die Dosis ist entsprechend dem individuellen Ansprechen des Patienten anzupassen.

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

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

Primär negative Zustände (Defektsyndrom)

Eine Tagesdosis von 50 mg bis 300 mg wird empfohlen. Die Dosierung sollte individuell angepasst werden.

Amisulprid PUREN kann bis zu 300 mg täglich als Einzeldosis eingenommen werden. Höhere Dosen sollten auf 2 Einnahmen am Tag aufgeteilt werden.

Die geringstmögliche wirksame Dosis ist anzuwenden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (über 65 Jahren)

Die Sicherheit von Amisulprid wurde bei einer begrenzten Anzahl von älteren Patienten untersucht. Amisulprid ist aufgrund des möglichen Risikos einer Hypotonie und Sedierung mit besonderer Vorsicht anzuwenden. Eine Dosisreduktion kann bei einer bestehenden Niereninsuffizienz ebenfalls erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Amisulprid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Amisulprid bei Jugendlichen mit Schizophrenie vor. Daher sollte Amisulprid bei Jugendlichen zwischen 15 und 18 Jahren nicht angewendet werden, 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 Jahren ist Amisulprid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Niereninsuffizienz

Amisulprid PUREN wird über die Niere ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis 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. Da es keine Erfahrungen mit an schwerer Niereninsuffizienz leidenden Patienten gibt (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min), sollte Amisulprid bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Leberinsuffizienz

Da Amisulprid nur schwach metabolisiert wird, sollte eine Dosisreduktion nicht notwendig sein.

Dauer der Anwendung

Es liegen Daten aus kontrollierten klinischen Studien über einen Zeitraum von einem Jahr vor. Die Dauer der Behandlung sollte der behandelnde Arzt bestimmen.

Um Absetzerscheinungen zu vermeiden, sollte die Behandlung schrittweise beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten ganz oder in Hälften geteilt mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

Amisulprid kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Bestehende prolaktinabhängige Tumore (wie z. B. hypophysäre Prolaktinome oder Brustkrebs) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)
- Phäochromozytom
- Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Kombination mit Levodopa (siehe Abschnitt 4.5)
- Kombination mit den folgenden Arzneimitteln, die Torsade de pointes auslösen können (siehe Abschnitt 4.5):
 - 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, Erythromycin (intravenöse Anwendung), Vincamin (intravenöse Anwendung), Halofantrin, Pentamidin, Sparfloxacin, Azol-Antimykotika

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie auch bei anderen Neuroleptika kann ein malignes neuroleptisches Syndrom auftreten, eine potentiell tödliche Komplikation, gekennzeichnet durch Hyperthermie, Muskelrigidität, autonome Instabilität, Bewusstseins-trübung, Rhabdomyolyse sowie erhöhte CPK-Werte können auftreten. Deshalb sollten bei Auftreten einer Hyperthermie, insbesondere bei hohen Tagesdosen, alle Antipsychotika, einschließlich Amisulprid PUREN, abgesetzt werden. Rhabdomyolyse wurde auch bei Patienten ohne malignes neuroleptisches Syndrom beobachtet.

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

Amisulprid PUREN wird über die Niere ausgeschieden. Bei Niereninsuffizienz sollte die Dosis herabgesetzt oder eine intermittierende Behandlung in

Amisulprid PUREN 400 mg Filmtabletten



Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Schwere Lebertoxizität wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Amisulprid berichtet. Patienten sollten darauf hingewiesen 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).

Amisulprid PUREN kann die Anfallschwelle senken. Patienten mit anamnestisch bekannter Epilepsie sind daher unter Therapie mit Amisulprid PUREN engmaschig zu überwachen.

Bei älteren Patienten soll Amisulprid PUREN, ebenso wie andere Neuroleptika, aufgrund eines möglichen Risikos für Hypotonie oder Sedierung mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Eine Dosisreduktion kann bei einer bestehenden Niereninsuffizienz ebenfalls erforderlich sein.

Wie auch andere Dopaminantagonisten soll Amisulprid PUREN bei bestehender Parkinson-Erkrankung nur mit Vorsicht verordnet werden, da es eine Verschlechterung dieser Krankheit verursachen kann. Amisulprid PUREN sollte nur angewendet werden, wenn eine neuroleptische Behandlung unabdingbar ist.

Akute Absetzerscheinungen, einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Schlaflosigkeit wurden nach abruptem Absetzen hoher Dosen von Antipsychotika beschrieben. Es kann auch zum Wiederauftreten der psychotischen Symptome kommen. Unter Amisulprid wurde das Auftreten von unwillkürlichen Bewegungsstörungen (wie z. B. Akathisie, Dystonie und Dyskinesie) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Daher wird ein schrittweises Absetzen von Amisulprid empfohlen.

Verlängerung des QT-Intervalls

Amisulprid sollte bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen oder QT-Verlängerung in der Familienanamnese mit Vorsicht verordnet werden. 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 und wenn möglich nach klinischem Zustand des Patienten wird empfohlen, folgende Faktoren, die das Entstehen dieser Rhythmusstörung begünstigen können, auszuschließen:

- Bradykardie (< 55 Schläge/Minute)
- Herzerkrankungen, plötzlicher Herztod oder QT-Verlängerung in der Familienanamnese
- Störungen des Elektrolythaushalts, insbesondere Hypokaliämie
- Kongenitale Verlängerung des QT-Intervalls
- Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine Bradykardie (< 55 Schläge/Minute), Hypoka-

liämie, Verlangsamung der intrakardialen Erregungsleitung oder eine Verlängerung des QT-Intervalls verursachen können (siehe Abschnitt 4.5).

Bei allen Patienten, insbesondere bei älteren Patienten und Patienten mit Herzerkrankungen in der eigenen oder Familienanamnese oder anormalen Befunden bei der klinischen Herzer Untersuchung, wird vor der Behandlung die Durchführung eines Ausgangs-EKGs empfohlen. Während der Therapie sollte die Notwendigkeit der EKG-Überwachung (z. B. bei Dosissteigerung) für jeden Patienten individuell beurteilt werden. Die Amisulprid-Dosis ist zu reduzieren, wenn das QT-Intervall verlängert ist. Amisulprid ist abzusetzen, wenn das QT-Intervall > 500 ms ist.

Eine regelmäßige Überwachung der Elektrolyte wird empfohlen, insbesondere wenn der Patient Diuretika einnimmt oder bei hinzukommenden Erkrankungen.

Die gleichzeitige Anwendung von Antipsychotika ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Schlaganfall

In randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien mit an Demenz erkrankten älteren Patienten, die mit bestimmten atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wurde ein um das 3-Fache erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Der Mechanismus, der zu dieser Risikoerhöhung führt, ist nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko unter der Anwendung anderer Antipsychotika oder bei anderen Patientengruppen kann nicht ausgeschlossen werden. Amisulprid PUREN sollte bei Patienten, die ein erhöhtes Schlaganfallrisiko haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Ältere Patienten mit Demenz

Bei älteren Patienten mit Demenz-assoziiierter Psychose, die mit Antipsychotika behandelt werden, besteht ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Eine Analyse von 17 placebokontrollierten Studien (mittlere Dauer 10 Wochen), überwiegend an Patienten unter atypischen Antipsychotika, hat gezeigt, dass das Sterberisiko bei den mit dem Wirkstoff behandelten Patienten um den Faktor 1,6 bis 1,7 höher lag als bei den Patienten unter Placebo. Im Verlauf einer typischen 10-wöchigen, kontrollierten Studie betrug die Todesrate bei den mit dem Wirkstoff behandelten Patienten etwa 4,5 %, verglichen mit einer Rate von etwa 2,6 % in der Placebogruppe. Obwohl die Todesursachen in klinischen Studien mit atypischen Antipsychotika variierten, schienen die meisten Todesfälle entweder auf kardiovaskulären Ursachen (z. B. Herzversagen, plötzlicher Tod) oder auf Infektionen (z. B. Pneumonie) zu beruhen. Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass die Behandlung mit klassischen Antipsychotika ähnlich wie eine Therapie mit atypischen Antipsychotika die Sterblichkeit erhöhen kann.

Inwieweit die Befunde einer höheren Sterblichkeit in den Beobachtungsstudien auf das Antipsychotikum statt auf bestimmte Patientenmerkmale zurückzuführen sind, ist unklar.

Amisulprid PUREN ist nicht für die Behandlung von Demenz-assoziierten Verhaltensstörungen zugelassen.

Venöse Thromboembolie

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, sind alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Amisulprid PUREN zu identifizieren und Präventivmaßnahmen zu ergreifen.

Brustkrebs

Amisulprid PUREN kann den Prolaktinspiegel erhöhen. Daher ist bei der Anwendung von Amisulprid PUREN Vorsicht geboten, und Patienten mit Brustkrebs in der eigenen oder familiären Vorgeschichte sind während der Therapie engmaschig zu überwachen. Amisulprid ist bei Patienten mit Brustkrebs kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

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

Gutartiger Hypophysentumor

Amisulprid kann den Prolaktinspiegel erhöhen. Während der Behandlung mit Amisulprid wurden Fälle von gutartigen Hypophysentumoren wie Prolaktinom beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei sehr hohen Prolaktinspiegeln oder klinischen Anzeichen eines Hypophysentumors (wie Gesichtsfelddefekt und Kopfschmerzen) sollte eine Bildgebung der Hypophyse durchgeführt werden. Wenn die Diagnose eines Hypophysentumors bestätigt wird, muss die Behandlung mit Amisulprid abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Amisulprid PUREN enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Amisulprid PUREN nicht einnehmen.

Amisulprid PUREN enthält Natrium

Amisulprid PUREN enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel ist kontraindiziert:

- Arzneimittel, die 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, Erythromycin (intravenöse Anwendung), Vincamin (intravenöse Anwendung), Halofantrin, Pentamidin, Sparfloxacin, Azol-Antimykotika
- Levodopa wegen wechselseitiger Wirkungsabschwächung zwischen Levodopa und Neuroleptika. Amisulprid kann der Wirkung von Dopaminagonisten, wie z. B. Bromocriptin, Ropinirol entgegenwirken.

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen:

- Arzneimittel, die das Risiko von Torsade de pointes erhöhen oder zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen können:
 - Bradykardie-induzierende Arzneimittel wie Betablocker, Bradykardie-induzierende Kalziumkanalblocker wie Diltiazem und Verapamil, Clonidin, Guanfacin und Digitalis
 - Hypokaliämie- oder ein Elektrolytungleichgewicht-induzierende Arzneimittel, wie Hypokaliämie-induzierende Diuretika, stimulierende Laxanzien, Amphotericin B (intravenöse Anwendung), Glukokortikoide, Tetracosactid. Eine Hypokaliämie muss behandelt werden.
 - Neuroleptika wie Pimozid und Haloperidol
 - Imipramin Antidepressiva
 - Lithium
 - Bestimmte Antihistaminika wie Astemizol und Terfenadin
 - Mefloquin
- Amisulprid PUREN kann die zentralen Wirkungen von Alkohol verstärken. Deshalb ist während der Behandlung mit Amisulprid der Konsum von Alkohol zu vermeiden.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung folgender Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung der folgenden Arzneimittel kann zu einer Wirkungsverstärkung führen:

- Zentral dämpfende Arzneimittel einschließlich Narkotika, Anästhetika, Analgetika, sedative H1-Antihistaminika, Barbiturate, Benzodiazepine und andere Anxiolytika, Clonidin und seine Derivate
- Antihypertensiva und andere blut-

drucksenkende Arzneimittel

- Clozapin: Die gleichzeitige Anwendung von Amisulprid und Clozapin kann zu einem Anstieg des Plasmaspiegels von Amisulprid führen.
- Lithiumsalze: Die gleichzeitige Anwendung von Amisulprid mit Lithiumsalzen kann zum Auftreten von extrapyramidalen Symptomen führen.
- Sucralfat: Die gleichzeitige Anwendung von Amisulprid mit Sucralfat kann die Plasmakonzentration von Amisulprid verringern, was zu einer Abnahme oder einem Verlust der therapeutischen Aktivität führen kann.
- Antazida: Die gleichzeitige Anwendung von Amisulprid mit Antazida, die Magnesium- oder Aluminiumsalze enthalten, kann zu einer Abnahme der Amisulprid-Plasmaspiegel führen, was zu einer Verringerung oder einem Verlust der therapeutischen Aktivität führen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es wurde kein teratogenes Potenzial festgestellt.

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

Amisulprid ist plazentagängig.

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

Die Anwendung des Medikaments während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen rechtfertigt das potenzielle Risiko.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss der Arzt vor Behandlungsbeginn eine zuverlässige Verhütungsmethode detailliert mit der Patientin besprechen.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Amisulprid PUREN) exponiert werden, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptomen und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können (siehe Abschnitt 4.8). Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sind Neugeborene engmaschig zu überwachen.

Stillzeit

Amisulprid wird in ziemlich großen Mengen, in einigen Fällen weit über dem akzeptierten Wert von 10 % der mütterlichen, gewichtsangepassten Dosierung, in die Muttermilch ausgeschieden. Blutkonzentrationen bei gestillten Säuglingen wurden allerdings nicht bewertet. Es gibt keine ausrei-

chenden Informationen über die Auswirkungen von Amisulprid bei Neugeborenen/Säuglingen. Es muss entschieden werden, ob das Stillen eingestellt oder auf die Amisulprid-Therapie verzichtet wird, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen sind.

Fertilität

In Tierversuchen wurde eine Abnahme der Fertilität in Verbindung mit den pharmakologischen Wirkungen des Arzneimittels (Prolaktin-vermittelter Effekt) beobachtet.

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

Amisulprid PUREN kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch Somnolenz und verschwommenes Sehen hervorrufen, so dass die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein kann (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$; $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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: Amisulprid führt zu einer Erhöhung der Prolaktinkonzentration im Plasma, die nach dem Absetzen des Medikaments reversibel ist. Dies kann zu Galaktorrhoe, Amenorrhoe oder Zyklusstörungen, Gynäkomastie, Brustschmerz oder Brustvergrößerung (siehe Abschnitt 4.3) und erektiler Dysfunktion führen.

Selten: gutartiger Hypophysentumor, wie z. B. Prolaktinom (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Hyperglykämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypertriglyceridämie und Hypercholesterinämie

Selten: Hyponatriämie, Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit, Angst, Agitiertheit, Orgasmusstörungen

Gelegentlich: Verwirrtheit

Amisulprid PUREN 400 mg Filmtabletten



Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Extrapyramidale Störungen, wie Tremor, Rigidität, Hypokinese, vermehrter Speichelfluss, Akathisie, Dyskinesie können auftreten. Diese Symptome sind bei optimaler Dosis-einstellung meist nur schwach ausgeprägt und können teilweise ohne Unterbrechung der Behandlung mit Amisulprid durch Anwendung von Antiparkinson-Mitteln beseitigt werden. Die Häufigkeit des Auftretens dosisabhängiger extrapyramidalen Symptome ist sehr gering bei der Behandlung von Patienten mit primär negativen Zuständen mit Dosen von 50 – 300 mg/Tag.

Häufig: Akute Dystonien wie Schiefhals (Torticollis spasmodicus), Augenmuskelkrämpfe (okulogyre Krise) und Kieferkrämpfe (Trismus) können auftreten. Diese Effekte sind reversibel und verschwinden ohne Unterbrechung der Behandlung mit Amisulprid nach Anwendung von Antiparkinson-Mitteln. Somnolenz.

Gelegentlich: Spätdyskinesien, gekennzeichnet durch rhythmische unwillkürliche Bewegungen, hauptsächlich der Zunge und/oder des Gesichts, gewöhnlich nach Langzeittherapie.

Antiparkinson-Mittel sollen nicht als Gegenmittel eingesetzt werden, da sie unwirksam sind oder die Erscheinungen verstärken können. Krampfanfälle.

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

Nicht bekannt: Restless-Legs-Syndrom

Augenerkrankungen

Häufig: verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.7)

Herzkrankungen

Gelegentlich: Bradykardie

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

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotension

Gelegentlich: erhöhter Blutdruck

Selten: Fälle von venösen Thromboembolien, einschließlich Fällen von Lungenembolie, manchmal mit tödlichem Verlauf und Fällen von tiefer Venenthrombose sind unter Neuroleptika beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: verstopfte Nase, Aspirationspneumonie (hauptsächlich in Verbindung mit anderen Neuroleptika und ZNS-Beruhigungsmitteln)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Dyspepsie

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: hepatozelluläre Leberschädigung

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Selten: Angioödem, Urtikaria

Nicht bekannt: photosensitive Reaktion

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Osteopenie, Osteoporose

Nicht bekannt: Rhabdomyolyse

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harnretention

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Nicht bekannt: Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Akute Absetzsymptome einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Schlaflosigkeit nach abruptem Absetzen von hohen Dosen, ebenfalls Wiederauftreten der psychotischen Symptome, Auftreten unwillkürlicher Bewegungsstörungen (wie Akathisie, Dystonie und Dyskinesie) (siehe Abschnitt 4.4)

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Nicht bekannt: Sturz als Folge von Nebenwirkungen, die das Körpergleichgewicht beeinträchtigen

Untersuchungen

Häufig: Gewichtszunahme

Gelegentlich: Anstieg der Leberenzyme, insbesondere der Transaminasen

Nicht bekannt: Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut

Außerdem wurden Neigung zu Schüttelfrost geringer Intensität, Dyspnoe geringer Intensität und Muskelschmerzen beobachtet.

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

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zu einer Überdosierung mit Amisulprid PUREN vor. Über eine Verstärkung der bekannten pharmakologischen Wirkungen wurde berichtet. Hierzu gehören Benommenheit, Sedierung, Koma, Hypotonie und extrapyramidale Symptome. Über Todesfälle wurde hauptsächlich bei Kombination mit anderen psychotropen Mitteln berichtet.

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

Da Amisulprid PUREN nur in geringen Mengen dialysierbar ist, ist eine Hämodialyse zur Elimination des Arzneimittels ungeeignet.

Ein spezifisches Antidot für Amisulprid PUREN ist nicht bekannt.

Bei Überdosierung sind daher unterstützende Maßnahmen unter engmaschiger Kontrolle der Vitalfunktion einzuleiten, einschließlich der kontinuierlichen kardialen Überwachung aufgrund des Risikos einer Verlängerung des QT-Intervalls, bis der Patient sich erholt hat.

Bei Auftreten ausgeprägter extrapyramidalen Symptome sollten Anticholinergika angewendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Benzamid-Derivat, Dopaminantagonist, ATC-Code: N05AL05

Amisulprid bindet selektiv mit hoher Affinität an humane dopaminerge D2/D3-Rezeptorsubtypen, besitzt jedoch keine Affinität für die D1-, D4- und D5-Rezeptorsubtypen.

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

In Tierversuchen blockierte Amisulprid in höheren Dosen eher die Dopaminrezeptoren im limbischen System als die im Striatum.

In niedriger Dosierung blockiert Amisulprid primär präsynaptische D2-/D3-Rezeptoren. Dies führt zu einer Dopaminausschüttung, die für die desinhibierenden Effekte verantwortlich ist.

Dieses pharmakologische Profil erklärt die klinische Wirksamkeit von Amisulprid sowohl auf die Positiv- wie auch auf die Negativsymptomatik der Schizophrenie.

Die Langzeitwirksamkeit von Amisulprid bei der Rückfallprävention wurde nicht in Blindstudien nachgewiesen. Es liegen Daten aus offenen Studien vor, in denen Amisulprid bei der Aufrechterhaltung der klinischen Besserung bei Patienten, die anfänglich auf die Behandlung ansprachen, wirksam war.



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt 5,8 l/kg. Die Bindung an Plasmaproteine ist gering (16 %), daher sind Arzneimittelwechselwirkungen nicht zu erwarten.

Biotransformation

Amisulprid wird nur schwach metabolisiert; zwei inaktive Metaboliten wurden identifiziert und entsprechen etwa 4 % der Dosis. Es kommt zu keiner Akkumulation von Amisulprid, und seine Pharmakokinetik bleibt nach wiederholter Gabe unverändert.

Elimination

Amisulprid wird unverändert über den Urin ausgeschieden. Fünfzig Prozent einer intravenösen Dosis werden über den Urin ausgeschieden, von denen 90 % in den ersten 24 Stunden eliminiert werden. Die renale Clearance liegt in der Größenordnung von 20 l/h bzw. 330 ml/min. Die Eliminationshalbwertszeit von Amisulprid liegt bei etwa 12 Stunden nach oraler Anwendung.

Eine kohlenhydratreiche Mahlzeit (mit einem Flüssigkeitsgehalt von 68 %) senkt die AUC, T_{max} und C_{max} von Amisulprid signifikant. Nach einer fettreichen Mahlzeit wurden jedoch keine Veränderungen beobachtet. Allerdings ist nicht bekannt, inwieweit diese Ergebnisse für die klinische Routineanwendung von Bedeutung sind.

Leberinsuffizienz

Da Amisulprid schwach metabolisiert wird, ist davon auszugehen, dass eine Dosissenkung bei Patienten mit Leberinsuffizienz nicht erforderlich ist.

Niereninsuffizienz

Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz unverändert, während die systemische Clearance um den Faktor 2,5 bis 3 reduziert ist. Die AUC von Amisulprid vergrößerte sich bei leichter Niereninsuffizienz um das Doppelte und bei mittelgradiger Niereninsuffizienz nahezu um das 10-Fache (siehe Abschnitt 4.2). Erfahrungen liegen jedoch nur in begrenztem Umfang vor und es gibt keine Daten zu Dosen über 50 mg.

Amisulprid ist sehr schwach dialysierbar.

Ältere Patienten

Begrenzte pharmakokinetische Daten bei älteren Patienten (> 65 Jahre) zeigen einen 10- bis 30-prozentigen

Anstieg von C_{max} , der Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) und der AUC-Werte nach einmaliger Einnahme einer 50 mg Dosis. Es liegen keine Daten nach wiederholter Einnahme vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eine Gesamtanalyse der abgeschlossenen Sicherheitsstudien lässt darauf schließen, dass Amisulprid keine allgemeinen, organspezifischen, teratogenen, mutagenen oder karcinogenen Risiken aufweist. Veränderungen, die an Ratten und Hunden in Dosierungen unter der maximal tolerierten Dosis beobachtet wurden, sind entweder pharmakologische Wirkungen oder sind unter diesen Bedingungen ohne wesentliche toxikologische Bedeutung. Im Vergleich zur empfohlenen Höchstdosis beim Menschen sind die maximal tolerierten Dosen bei Ratten (200 mg/kg/Tag) und Hunden (120 mg/kg/Tag) in Bezug auf die AUC 2 bzw. 7 Mal größer. Es wurde kein für den Menschen relevantes kanzerogenes Risiko bei Ratten identifiziert, die dem 1,5- bis 4,5-Fachen der beim Menschen erwarteten AUC ausgesetzt wurden.

Eine Karzinogenitätsstudie an Mäusen (120 mg/kg/Tag) und Reproduktionsstudien an Ratten, Kaninchen bzw. Mäusen (160, 300 bzw. 500 mg/kg/Tag) wurden durchgeführt. Die Amisulprid-Exposition der Tiere in den letzteren Studien wurde nicht ausgewertet.

In Tierversuchen zeigte Amisulprid bei Dosen, entsprechend einer Äquivalentdosis beim Menschen von 2.000 mg/Tag und mehr für einen 50-kg-Patienten, einen Einfluss auf das embryofetale Wachstum und die Entwicklung, nicht aber für ein teratogenes Potential. Adäquate Studien zur Bewertung der Auswirkungen auf das Verhalten der Nachkommen wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Methylcellulose
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph.Eur.)
Titandioxid (E171)
Talkum
Macrogol 6000
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Amisulprid PUREN ist in durchsichtigen PVC//Aluminium-Blisterpackungen und durchsichtigen PVC/PVdC//Aluminium-Blisterpackungen erhältlich.

Packungsgrößen:

15, 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 und 150 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co.KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 - 0
Telefax: 089/558909 - 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

95882.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG /VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Oktober 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. Januar 2024

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig