

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Amisulprid Mylan 400 mg Filmtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 400 mg Amisulprid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 130,25 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, kapselförmige Filmtablette mit der Prägung „AS 400“ auf der einen Seite der Tablette und einseitiger Bruchrille auf der anderen Seite, Abmessungen 18 mm x 7,7 mm

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

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

Dies schließt Patienten mit überwiegend negativen Symptomen ein.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierungPositivsymptome:

Bei akuten psychotischen Episoden wird eine Tagesdosis von 400 - 800 mg Amisulprid empfohlen.

In Einzelfällen kann die Tagesdosis auf maximal 1200 mg Amisulprid erhöht werden. Da die Sicherheit von Dosen über 1200 mg Amisulprid täglich nicht hinreichend belegt ist, sollten solche Dosen nicht zur Anwendung kommen.

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

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

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

Primär negative Symptome (Defektsyndrom):

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

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

Es sollte die jeweils geringste wirksame Dosis angewendet werden.

Besondere PatientengruppenÄltere Patienten über 65 Jahre

Die Behandlung wird bei älteren Patienten nicht empfohlen. Die Sicherheit von Amisulprid wurde bei einer begrenzten Anzahl von älteren Patienten untersucht. Ist die Behandlung mit Amisulprid absolut erforderlich, sollte Amisulprid aufgrund des möglichen Risikos einer Hypotension oder Sedierung mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Eine Dosisreduktion kann ebenfalls erforderlich sein bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz.

Niereninsuffizienz

Amisulprid wird über die Niere ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Tagesdosis bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min halbiert und bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 10 und 30 ml/min auf ein Drittel reduziert werden. Da es keine Erfahrungen mit an schwerer Niereninsuffizienz leidenden Patienten gibt (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min), ist Amisulprid bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Leberinsuffizienz

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

Kinder und Jugendliche

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

sulprid ist bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Dauer der Anwendung

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

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten im Ganzen oder halbiert mit einer ausreichenden Menge an Flüssigkeit eingenommen werden. **Amisulprid Mylan** kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bestehende prolaktinabhängige Tumore (wie z. B. hypophysäre Prolaktinome oder Brustkrebs)
- Phäochromozytom
- Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren (siehe Abschnitt 4.2)
- in Kombinationsgabe mit Levodopa (siehe Abschnitt 4.5)
- in Kombinationsgabe mit folgenden Arzneimitteln, die Torsade de Pointes induzieren könnten (siehe Abschnitt 4.5):
 - Antiarrhythmika der Klasse IA wie z. B. Chinidin und Disopyramid
 - Antiarrhythmika der Klasse III wie z. B. Amiodaron und Sotalol
 - andere Arzneimittel wie z. B. Bepri-dil, Cisaprid, Sultoprid, Thioridazin, Methadon, Erythromycin (intravenöse Anwendung), Vincamin (intravenöse Anwendung), Halofantrin, Pentamidin, Sparfloxacin, Azol-Antimykotika.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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).

Wie auch bei anderen Neuroleptika kann ein malignes neuroleptisches Syn-

drom auftreten. Diese potenziell tödliche Komplikation ist gekennzeichnet durch Hyperthermie, Muskelrigidität und autonome Instabilität und erhöhte CPK-Werte. Im Falle des Auftretens einer Hyperthermie, insbesondere bei hohen Tagesgaben, sollten alle Antipsychotika, einschließlich Amisulprid, abgesetzt werden.

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

Verlängerung des QT-Intervalls:

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

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

Bei allen Patienten, insbesondere bei älteren Patienten und bei Patienten mit Herzerkrankungen in der persönlichen oder der familiären Anamnese oder anormalen Ergebnissen einer kardialen klinischen Untersuchung, wird vor der Behandlung ein Baseline-EKG empfohlen. Während der Behandlung sollte die Notwendigkeit einer EKG-Überwachung (z. B. bei Erhöhung der Dosis) für jeden Patienten individuell beurteilt werden. Wenn eine QT-Verlängerung auftritt, sollte die Dosierung von Amisulprid reduziert und bei QTc > 500 ms sollte Amisulprid abgesetzt werden.

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

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

Schlaganfall:

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

Ältere Patienten mit Demenz-Erkrankungen:

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

In welchem Ausmaß die Ergebnisse der erhöhten Mortalität in Beobachtungsstudien den antipsychotischen Arzneimitteln oder bestimmten Eigenschaften der Patienten zugeschrieben werden kann, ist nicht klar.

Thromboembolie-Risiko:

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) berichtet worden. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erwerbsfähige Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für

VTE vor und während der Behandlung mit **Amisulprid Mylan** identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Brustkrebs:

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

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

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

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

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

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

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

Gutartige Hypophysentumoren:

Amisulprid kann die Prolaktinkonzentration erhöhen. Fälle von gutartigen Hypophysentumoren, wie z. B. Prolaktino-

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

Amisulprid Mylan enthält Lactose

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel ist kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3):

- Arzneimittel, die Torsade de pointes auslösen können:
 - Antiarrhythmika der Klasse Ia wie z. B. Chinidin und Disopyramid
 - Antiarrhythmika der Klasse III wie z. B. Amiodaron und Sotalol
 - andere Arzneimittel, wie z. B. Bepri-dil, Cisaprid, Sultoprid, Thioridazin, Methadon, Erythromycin (intravenöse Anwendung), Vincamin (intravenöse Anwendung), Halofantrin, Pentamidin, Sparfloxacin, Azol-Antimykotika
- Levodopa: gegenseitiger Antagonismus der Wirkungen zwischen Levodopa und Neuroleptika. Amisulprid kann der Wirkung von Dopamin-Agonisten (z. B. Bromocriptin, Ropinirol) entgegen wirken.

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen:

- Arzneimittel, die das Risiko von schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen (Torsade de pointes) erhöhen oder das QT-Intervall verlängern können:
 - Bradykardie-induzierende Arzneimittel wie Betablocker, bestimmte Calciumkanalblocker wie Diltiazem und Verapamil, Clonidin, Guanfacin, Digitalisglykoside
 - Arzneimittel, die Hypokaliämie oder Elektrolytstörungen hervorrufen: Hypokaliämie-induzierende Diuretika, stimulierende Laxanzien, Amphotericin B (intravenöse Gabe), Glukokortikoide und Tetracosactid. Eine Hypokaliämie muss behandelt werden.

- Neuroleptika wie z. B. Pimozid, Haloperidol
- Imipramin-Antidepressiva
- Lithium
- bestimmte Antihistaminika wie z. B. Astemizol und Terfenadin
- Mefloquin
- Amisulprid kann die Wirkungen von Alkohol verstärken. Deshalb ist während der Behandlung mit Amisulprid der gleichzeitige Genuss von Alkohol zu vermeiden.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung folgender Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel kann die Wirkung verstärken:

- zentral dämpfende Arzneimittel einschließlich Narkotika, Anästhetika, Analgetika, sedative H₁-Antihistaminika, Barbiturate, Benzodiazepine und andere Anxiolytika, Clonidin und seine Derivate
- Antihypertonika und andere blutdrucksenkende Mittel
- Clozapin. Bei gemeinsamer Anwendung mit Amisulprid kann es zu einem Anstieg des Plasmaspiegels von Amisulprid kommen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Amisulprid ist plazentagängig.

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

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Amisulprid) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptomen und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können (siehe Abschnitt 4.8).

Es gab Berichte über Agitiertheit, Hypertonie, Hypotonie, Tremor, Somnolenz,

Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Siehe Tabelle auf Seite 4 und 5.

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.

Amisulprid Mylan 400 mg Filmtabletten



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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme
	Gelegentlich	Anstieg der Leberenzyme, insbesondere der Transaminasen

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

4.9 Überdosierung

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

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

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika: Benzamide
ATC-Code: N05AL05

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

Im Gegensatz zu klassischen und anderen atypischen Neuroleptika zeigt Amisulprid keine Affinität zu Serotonin-, alphaadrenergen-, H₁- und cholinergen

Rezeptoren. Zudem bindet Amisulprid nicht an Sigma-Rezeptoren.

In Tierversuchen bei hohen Dosen hat Amisulprid eine ausgeprägte Präferenz zur Antagonisierung postsynaptischer D₂-Rezeptoren im limbischen System im Vergleich zu einer geringen Blockade der D₂-Rezeptoren im Striatum. In niedriger Dosierung blockiert Amisulprid primär präsynaptische D₂-/D₃-Rezeptoren. Dieser Antagonismus führt zu einer Dopaminausschüttung, die verantwortlich ist für die desinhibierenden Effekte.

Dieses pharmakologische Profil erklärt die klinische Wirksamkeit von Amisulprid sowohl auf die Positiv- wie auch auf die Negativsymptomatik schizophrener psychotischer Störungen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

Verteilung

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

Biotransformation

Amisulprid wird nur schwach metabolisiert; zwei pharmakologisch inaktive Metaboliten wurden identifiziert und entsprechen 4 % der Dosis. Die Sub-

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

Elimination

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

Leberinsuffizienz

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

Niereninsuffizienz

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

Amisulprid ist nur in geringen Mengen dialysierbar.

Ältere Patienten

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eine Gesamtüberprüfung der abgeschlossenen Sicherheitsstudien zeigt, dass Amisulprid frei von allgemeinen, organspezifischen, fruchtschädigenden, erbgutverändernden oder krebserregenden Risiken ist. Die beobachteten Veränderungen bei Ratten und Hunden bei Dosen unterhalb der maximal tolerierten Dosis, sind entweder pharmakologische Wirkungen

Amisulprid Mylan 400 mg Filmtabletten



oder sind unter diesen Bedingungen frei von großer toxikologischer Bedeutung.

Verglichen mit der maximalen empfohlenen Dosierung beim Menschen sind die maximal verträglichen Dosen bei Ratten (200 mg/kg/d) und bei Hunden (120 mg/kg/d) bezogen auf die AUC 2- bzw. 7-mal größer. Bei Ratten wurde bei einer bis zu 1,5 bis 4,5-fachen humanen AUC kein für den Menschen relevantes Krebsrisiko festgestellt.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

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

Filmüberzug:

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Mylan Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

90630.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG /VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. August 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 6. März 2019

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig