

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amisulprid-ratiopharm® 100 mg Tabletten
Amisulprid-ratiopharm® 200 mg Tabletten
Amisulprid-ratiopharm® 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Amisulprid-ratiopharm® 100 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 100 mg Amisulprid.

Amisulprid-ratiopharm® 200 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 200 mg Amisulprid.

Amisulprid-ratiopharm® 400 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 400 mg Amisulprid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Amisulprid-ratiopharm® 100 mg Tabletten
Amisulprid-ratiopharm® 200 mg Tabletten
Tablette
Weiße bis gebrochen weiße, runde Tablette mit einer Bruchkerbe.

Amisulprid-ratiopharm® 400 mg Filmtabletten
Filmtablette
Weiße bis gebrochen weiße, oblonge Filmtablette mit einer Bruchkerbe.

Die Tablette/Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von akuten und chronischen schizophrenen Störungen:

- produktive Zustände mit Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Denkstörungen, Feindseligkeit, Misstrauen
- primär negative Zustände (Defektsyndrom) mit Affektverflachung, emotionalem und sozialem Rückzug

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

- Produktive Zustände
Täglich 400–800 mg Amisulprid.
In Einzelfällen kann die Tagesdosis auf maximal 1200 mg Amisulprid erhöht werden. Da die Verträglichkeit von Dosen über 1200 mg Amisulprid täglich nicht hinreichend belegt ist, sollten solche Dosen nicht zur Anwendung kommen. Bei Tagesdosen über 400 mg Amisulprid sollte die jeweilige Tagesdosis auf mehrere Einnahmen verteilt werden.
Zu Behandlungsbeginn ist eine schrittweise Dosiseinstellung nicht erforderlich. Die Dosis sollte entsprechend dem individuellen Ansprechen des Patienten angepasst werden. Bei Patienten mit gemischten positiven

und negativen Symptomen sollte die Dosis so angepasst werden, dass die positiven Symptome optimal behoben werden. In der Erhaltungstherapie sollte die jeweils geringste wirksame Dosis verordnet werden.

- Primär negative Zustände (Defektsyndrom)

Täglich 50–300 mg Amisulprid.

Die Dosierung sollte individuell angepasst werden.

Amisulprid kann bis zu 400 mg täglich in einer Einzeldosis verabreicht werden.

Dosierung bei besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Amisulprid ab der Pubertät bis 18 Jahren konnten nicht belegt werden. Es sind lediglich begrenzte Daten zur Anwendung von Amisulprid bei Jugendlichen mit Schizophrenie verfügbar. Daher wird die Anwendung von Amisulprid ab der Pubertät bis 18 Jahren nicht empfohlen. 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 vor der Pubertät ist Amisulprid kontraindiziert, da die Sicherheit bislang nicht belegt ist (siehe auch Abschnitt 4.3).

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

Leberinsuffizienz

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

Art der Anwendung

Die Tabletten/Filmtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Sie sollten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bestehende prolaktinabhängige Tumore (z.B. hypophysäre Prolaktinome und Brustkrebs).
- Phäochromozytom.
- Kinder vor der Pubertät.
- Stillzeit.
- Kombination mit Levodopa (siehe Abschnitt 4.5).
- Kombination mit Arzneimitteln, die schwerwiegende Herzrhythmusstörungen (Torsade de pointes) auslösen können (siehe auch Abschnitt 4.5):
 - Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen der Klasse IA (wie z.B. Chinidin und Disopyramid) und Klasse III (wie z.B. Amiodaron und Sotalol),
 - andere Arzneimittel, wie z.B. Bepridil, Cisaprid, Sultoprid, Thioridazin, Methadon, intravenöse Gabe von Erythromycin, intravenöse Gabe von Vincamin, Halofantrin, Pentamidin, Sparfloxacin, Imidazol-Antimykotika.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Malignes neuroleptisches Syndrom

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

Parkinson-Erkrankung

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 auch Abschnitt 4.8). Es ist bekannt, dass dieser Effekt das Risiko von schweren ventrikulären Arrhythmien wie Torsade de pointes erhöht.

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

Amisulprid sollte bei Patienten mit QT-Verlängerung in der familiären Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung mit Neuroleptika sollte vermieden werden.

Erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten cerebrovaskulären Ereignissen
 In randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien mit an Demenz erkrankten Patienten, die mit einigen atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wurde ein etwa um das Dreifache erhöhtes Risiko für unerwünschte 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

Bei älteren Patienten mit demenzbedingter Psychose, die mit atypischen Antipsychotika behandelt werden, ist das Mortalitätsrisiko erhöht. Eine Analyse von 17 placebokontrollierten Studien (modale Studiendauer von 10 Wochen), größtenteils bei Patienten, die atypische Antipsychotika eingenommen haben, zeigte sich ein 1,6–1,7 mal größeres Mortalitätsrisiko bei mit Antipsychotika behandelten Patienten gegenüber mit Placebo behandelten Patienten. Im Verlauf einer typischen klinischen Studie über 10 Wochen war die Mortalitätsrate bei medikamentös behandelten Patienten rund 4,5 %, verglichen mit einer Rate von rund 2,6 % in der Placebogruppe. Auch wenn die Todesursache unterschiedlich war, erscheinen die meisten Todesfälle kardiovaskulärer (z. B. Herzversagen, plötzlicher Herztod) oder infektiöser (z. B. Lungenentzündung) Natur zu sein. Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass eine Behandlung mit konventionellen Antipsychotika, ähnlich wie eine Behandlung mit atypischen Antipsychotika, zu einer erhöhten Mortalität führen kann. In welchem Maß die festgestellte erhöhte Mortalität in den Beobachtungsstudien den Antipsychotika oder bestimmten Charakteristika der Patienten zugeordnet werden kann, ist nicht bekannt. Amisulprid ist nicht zur Behandlung von Verhaltensstörungen, die mit Demenz-Erkrankungen zusammenhängen, zugelassen.

Thromboembolie-Risiko

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) berichtet worden. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Amisulprid identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Hyperglykämie

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 einge-

stellt werden, eine regelmäßige Kontrolle der Blutzuckerwerte durchgeführt werden.

Epilepsie

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Ältere Patienten

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.

Absetzsymptome

Absetzsymptome 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.

Hämatologische Veränderungen

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

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Amisulprid-ratiopharm®** nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen

- Arzneimitteln, die schwerwiegende Herzrhythmusstörungen (Torsade de pointes) auslösen können:
 - bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (Antiarrhythmika) der Klasse IA (wie z. B. Chinidin und Disopyramid) und Klasse III (wie z. B. Amiodaron und Sotalol),
 - andere Arzneimittel, wie z. B. Bepridil, Cisaprid, Sultoprid, Thioridazin, Methadon, intravenöse Gabe von Erythromycin, intravenöse Gabe von Vincamin, Halofantrin, Pentamidin, Sparfloxacin, Imidazol-Antimykotika.
- Levodopa: Es kommt zu einer gegenseitigen Wirkungsabschwächung (siehe auch Abschnitt 4.3). Amisulprid kann die Wirkung von Dopaminagonisten (z. B. Bromocriptin, Ropinirol) vermindern.

Nicht empfohlene Kombinationen

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

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

Gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel (wegen Wirkungsverstärkung):

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

Arzneimittel, die das Risiko von schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen (Torsade de pointes) erhöhen oder die am Herzen die Erregungsleitung beeinflussen können (QT-Verlängerung):

- Bradykardie-induzierende Arzneimittel wie Betablocker, bestimmte Calciumkanalblocker wie Diltiazem und Verapamil, Clonidin, Guanfacin, Digitalisglykoside.
- Hypokaliämie-induzierende Arzneimittel wie Diuretika, stimulierende Laxanzien, intravenöse Gabe von Amphotericin B, Glukokortikoide, Tetracosactid. Eine Hypokaliämie muss behandelt werden.
- Neuroleptika wie Pimozid, Haloperidol.
- trizyklische Antidepressiva.
- Lithium.
- bestimmte Antihistaminika (Astemizol, Terfenadin).
- bestimmte Malariamittel (z. B. Mefloquin).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur sehr begrenzte klinische Daten zu Schwangerschaften unter Amisulprid vor. Die Unbedenklichkeit von Amisulprid in der Schwangerschaft beim Menschen wurde nicht belegt. Deshalb wird die Anwendung von Amisulprid während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen rechtfertigt das potenzielle Risiko. Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Amisulprid) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Entzugsserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

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

Fertilität

In Tierversuchen zeigte Amisulprid keine Reproduktionstoxizität. Eine Abnahme der

weiblichen Fertilität, die offenbar mit den pharmakologischen Wirkungen der Substanz auf die Prolaktinsekretion zusammenhängt, wurde beobachtet. Es zeigten sich keine Anhaltspunkte für ein teratogenes Potential.

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

Amisulprid kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen (z.B. durch Schläfrigkeit) so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird (siehe auch Abschnitt 4.8). Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$),

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).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in kontrollierten klinischen Studien beobachtet. Es sollte beachtet werden, dass es in einigen Fällen schwer möglich ist, Nebenwirkungen von Symptomen der zugrunde liegenden Krankheit abzugrenzen.

Siehe unten stehende Tabelle

Daten nach Markteinführung
Außerdem wurden folgende Nebenwirkungen in Spontanmeldungen berichtet.

Siehe Tabelle auf Seite 4

Hinweis zum Absetzen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome bei Überdosierung

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

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktionen	
Endokrine Erkrankungen		Erhöhung der Prolaktinkonzentration im Plasma, die nach Absetzen von Amisulprid reversibel ist. Demzufolge können Galaktorrhö, Amenorrhö oder Zyklusstörungen, Gynäkomastie, Brustschmerz, Brustvergrößerung, Prolaktinome und erektile Dysfunktion auftreten.		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperglykämie (siehe Abschnitt 4.4)	
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit, Angst, Agitiertheit, Orgasmusstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Extrapyramidale Störungen, wie Tremor, Rigidität, Hypokinese, vermehrter Speichelfluss, Akathisie, Dyskinesie. Diese Symptome sind bei optimaler Doseinstellung meist nur schwach ausgeprägt und können teilweise ohne Unterbrechung der Behandlung mit Amisulprid durch Verabreichung von Antiparkinson-Mitteln beseitigt werden. Die Häufigkeit des Auftretens extrapyramidalen Störungen ist dosisabhängig und sehr gering bei der Behandlung von Patienten mit primär negativen Zuständen mit Dosierungen von 50–300 mg/Tag.	Akute Dystonien wie Schiefhals (Torticollis spasmodicus), Augenmuskelkrämpfe (okulogyre Krise) und Kieferkrämpfe (Trismus). Diese Effekte verschwinden ohne Unterbrechung der Behandlung mit Amisulprid nach Verabreichung von Antiparkinson-Mitteln. Schläfrigkeit und Schwindel.	Spätdyskinesien, gekennzeichnet durch rhythmische unwillkürliche Bewegungen vorzugsweise der Zunge und/oder des Gesichts, gewöhnlich nach Langzeittherapie. Als Gegenmittel sollten Antiparkinson-Mittel nicht eingesetzt werden, da sie unwirksam sind oder die Erscheinungen verstärken können. Krampfanfälle.	
Herzerkrankungen		Hypotonie	Bradykardie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit		
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Erhöhte Leberenzyme, insbesondere der Transaminasen	

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Nervensystems				malignes neuroleptisches Syndrom, das möglicherweise tödlich verlaufen kann (siehe Abschnitt 4.4).
Herzerkrankungen				Verlängerung des QT-Intervalls und ventrikuläre Arrhythmien, wie z. B. Torsade de pointes und ventrikuläre Tachykardien, die zu Kammerflimmern oder Herzstillstand und plötzlichem Tod führen können (siehe Abschnitt 4.4).
Gefäßerkrankungen				Fälle von Thromboembolien (einschließlich Fällen von Lungenembolie und Fällen von tiefer Venenthrombose).
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Angioödem, Urtikaria
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen				Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6.).

Über Todesfälle wurde hauptsächlich bei Kombination mit anderen psychotropen Arzneimitteln berichtet.

Maßnahmen bei Überdosierung

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

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

Ein spezifisches Antidot für Amisulprid ist nicht bekannt.

Bei Überdosierung sollten daher unter Krankenhausbedingungen die üblichen Vorsichtsmaßnahmen eingeleitet werden: kontinuierliche Überwachung der vitalen Parameter und des EKGs (Risiko einer Verlängerung des QT-Intervalls), bis der Patient sich erholt hat. Beim Auftreten ausgeprägter extrapyramidal-motorischer Störungen können Anticholinergika verabreicht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Amisulprid bindet selektiv mit einer hohen Affinität an menschliche Dopamin-D₂- und -D₃-Rezeptor-Subtypen. Es zeigt keine Affinität zu D₁-, D₄- und D₅-Rezeptor-Subtypen. Im Gegensatz zu klassischen Neuroleptika zeigt Amisulprid keine Affinität zu Serotonin-, alphaadrenergen-, H₁- und cholinergen Rezeptoren. Zudem bindet Amisulprid nicht an σ-Rezeptoren.

In höheren Dosen hat Amisulprid eine ausgeprägte Präferenz zur Antagonisierung postsynaptischer D₂-Rezeptoren im limbischen System im Vergleich zu einer geringen Blockade der D₂-Rezeptoren im Striatum. Im Gegensatz zu klassischen Neuroleptika führt Amisulprid nicht zu einer 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 Dopaminausschüttung, die verantwortlich ist für die desinhibierenden Effekte.

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

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.

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.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Amisulprid beträgt 48 %.

Biotransformation

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

Die Substanz zeigt keine Akkumulation, und das pharmakokinetische Profil bleibt nach wiederholter Anwendung unverändert. Die Eliminationshalbwertszeit von Amisulprid beträgt ca. 12 Stunden nach oraler Einnahme.

Elimination

Amisulprid wird über die Nieren vorwiegend unverändert ausgeschieden. Nach intravenöser Injektion werden 50 % über den Urin ausgeschieden, davon 90 % innerhalb der ersten 24 Stunden. Die renale Clearance beträgt ca. 20 l/h bzw. 330 ml/min.

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

Leberinsuffizienz

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

Niereninsuffizienz

Bei niereninsuffizienten Patienten ist die Eliminationshalbwertszeit erhöht und die systemische Clearance um den Faktor 2,5 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 auch Abschnitt 4.2). Es liegen jedoch nur begrenzte Erfahrungen vor, darunter keine zu Dosierungen über 50 mg. Amisulprid ist nur in geringen Mengen dialysierbar.

Ältere Patienten

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

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

In Tierversuchen ergaben sich für Amisulprid Anhaltspunkte für einen Einfluss auf das

embryofetale Wachstum und die Entwicklung, nicht aber für ein teratogenes Potenzial. Adäquate Studien zur Bewertung der Auswirkungen auf das Verhalten der Nachkommen wurden nicht durchgeführt.

In Studien zum tumorerzeugenden 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 Tumorzinidenzen 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 sonstige Bestandteile

Amisulprid-ratiopharm® 100 mg Tabletten

Amisulprid-ratiopharm® 200 mg Tabletten

Maisstärke

Lactose-Monohydrat

Methylcellulose

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Amisulprid-ratiopharm® 400 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Methylcellulose

Carboxymethylstärke, Natrium (Typ A)

(Ph. Eur.)

Mikrokristalline Cellulose

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

Poly[butylmethacrylat-co-(2-dimethylaminoethyl)-methacrylat-co-methylmethacrylat]

(1 : 2 : 1)

Titandioxid (E 171)

Talkum

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Macrogol 6000.

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

Blisterpackungen aus PVC/Aluminium-Folie.

Amisulprid-ratiopharm® 100 mg Tabletten

Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten.

Amisulprid-ratiopharm® 200 mg Tabletten

Packungen mit 50 und 100 Tabletten.

Amisulprid-ratiopharm® 400 mg Filmtabletten

Packungen mit 20, 50 und 100 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Amisulprid-ratiopharm® 100 mg Tabletten

61288.00.00

Amisulprid-ratiopharm® 200 mg Tabletten

61288.01.00

Amisulprid-ratiopharm® 400 mg Filmtabletten

61288.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

21. März 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

18. Februar 2010

10. STAND DER INFORMATION

August 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt