1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Amisulprid Holsten 50 mg Tabletten
Amisulprid Holsten 100 mg Tabletten
Amisulprid Holsten 200 mg Tabletten
Amisulprid Holsten 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Amisulprid Holsten 50 mg Tabletten
Eine Tablette enthält 50 mg Amisulprid.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Eine Tablette enthält 23,75 mg Lactose.

Amisulprid Holsten 100 mg Tabletten
Eine Tablette enthält 100 mg Amisulprid.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Eine Tablette enthält 47,50 mg Lactose.

Amisulprid Holsten 200 mg Tabletten
Eine Tablette enthält 200 mg Amisulprid.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Eine Tablette enthält 95,00 mg Lactose.

Amisulprid Holsten 400 mg Filmtabletten
Eine Tablette enthält 400 mg Amisulprid.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Eine Filmtablette enthält 190,00 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Amisulprid Holsten 50 mg Tabletten
Tablette
Weiße, runde (6 mm Durchmesser), bikonvexe Tablette mit Bruchkerbe auf der einen Seite und der Prägung A 50 auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Amisulprid Holsten 100 mg Tabletten
Tablette
Weiße, runde (8 mm Durchmesser), flache Tablette mit Bruchkerbe auf der einen Seite und der Prägung A 100 auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Amisulprid Holsten 200 mg Tabletten
Tablette
Weiße, runde (11 mm Durchmesser), flache Tablette mit Bruchkerbe auf der einen Seite und der Prägung A 200 auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Amisulprid Holsten 400 mg Filmtabletten
Filmtablette
Weiße bis weißliche, ovale (18 mm Länge und 8 mm Breite) Filmtablette mit Bruchkerbe. Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Amisulprid Holsten ist angezeigt für die 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

Hinweis:
Amisulprid Holsten Tabletten/Filmtabletten sind teilbar in gleiche Dosen.

Es werden folgende Dosierungen empfohlen:

Produktive Zustände:
Täglich 400 – 800 mg Amisulprid.
In Einzelfällen kann die Tagesdosis auf maximal 1.200 mg Amisulprid erhöht werden. Da die Verträglichkeit von Dosen über 1.200 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 von Amisulprid Holsten 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 Holsten kann bis zu 400 mg täglich in einer Einzeldosis verabreicht werden.

Dosierung bei besonderen Patientengruppen

Patienten mit Niereninsuffizienz:

Amisulprid Holsten 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 (siehe auch Abschnitt 4.4). Da es keine Erfahrungen mit an schwerer Niereninsuffizienz leidenden Patienten gibt (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min), ist Amisulprid bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3).

Patienten mit Leberinsuffizienz:

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

Ältere Patienten über 65 Jahre:

Die Unbedenklichkeit 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 Unbedenklichkeit von Amisulprid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren konnte nicht belegt werden. Es sind lediglich begrenzte Daten zur Anwendung von Amisulprid bei Jugendlichen mit Schizophrenie verfügbar. Daher wird die Anwendung von Amisulprid bei Jugendlichen zwischen 15 und 18 Jahren nicht empfohlen, 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, da die Unbedenklichkeit bislang nicht belegt ist (siehe auch Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung
Amisulprid Tabletten/Filmtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Sie sollten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Dauer der Anwendung
Hinreichende Erfahrungen aus kontrollierten klinischen 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

Amisulprid Holsten darf nicht angewendet werden
- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei bestehenden prolaktinabhängigen Tumoren (wie z. B. hypophysäre Prolaktinome oder Brustkrebs) (siehe auch Abschnitte 4.4. und 4.8)
- bei Phäochromozytom,
- von Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min; hier liegen keine Erfahrungen vor),
- In Kombination mit Levodopa (siehe auch Abschnitt 4.5),
- In Kombination mit Arzneimitteln, die schwerwiegende Herzrhythmusstörungen (Torsade de pointes) auslösen können:
  - Arzneimitteln zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen der Klasse Ia (wie z. B. Chinidin und Disopyramid),
  - Arzneimitteln zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen der Klasse III (wie z. B. Amiodaron und Sotalol),
  - Anderen Arzneimitteln, wie z. B. Bepridil, Cisaprid, Sultoprid, Thioridazin, Methadon, intravenöse Gabe von Erythromycin, intravenöse Gabe von Vincamin, Halofantrin, Pentamidin, Sparfloxacin, Imidazol-Antimykotika (siehe auch Abschnitt 4.5),
- von Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren (Siehe auch Abschnitt 4.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise
Wie auch bei anderen Neuroleptika kann ein malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) auftreten. Dieser Zustand ist gekennzeichnet durch hohes Fieber, Muskelrigidität, autonome Fehlfunktion, Bewusstseinstrübung, Rhabdomyolyse und erhöhte CPK-Werte

und verläuft möglicherweise tödlich. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome entwickelt, die auf MNS hinweisen, oder eine ungeklärte Hyperthermie auftritt, müssen insbesondere bei hohen Tagesgaben, alle Antipsychotika, einschließlich Amisulprid Holsten, abgesetzt werden.
Rhabdomyolyse wurde auch bei Patienten ohne malignes neuroleptisches Syndrom beobachtet.

Wie auch andere Dopaminantagonisten sollte Amisulprid Holsten bei bestehender Parkinson-Erkrankung nur mit Vorsicht eingesetzt werden, da dadurch eine Verschlechterung dieser Krankheit verursacht werden kann. Deshalb sollte Amisulprid Holsten 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.

Erhöhte Mortalität bei älteren Patienten mit Demenz-Erkrankungen

Die Daten zweier großer Anwendungsstudien zeigten, dass ältere Menschen mit Demenz-Erkrankungen, die mit Antipsychotika behandelt wurden, einem leicht erhöhten Mortalitätsrisiko im Vergleich zu nicht mit Antipsychotika Behandelten ausgesetzt sind. Anhand der vorliegenden Studiendaten kann eine genaue Höhe dieses Risikos nicht angegeben werden und die Ursache für die Risikoerhöhung ist nicht bekannt.
Amisulprid ist nicht zur Behandlung von Verhaltensstörungen, die mit Demenz-Erkrankungen zusammenhängen, zugelassen.

Erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten zerebrovaskulären 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 zerebrovaskuläre 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.

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 Holsten identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Hyperprolaktinämie

Während einer Behandlung mit Amisulprid Holsten tritt häufig eine Erhöhung der Prolaktinkonzentration im Plasma auf (siehe Abschnitt 4.8).
Daher ist bei der Anwendung von Amisulprid Holsten Vorsicht geboten und Patienten mit Brustkrebs in der eigenen oder familiären Vorgeschichte sollten während der Therapie engmaschig überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

Fälle von gutartigen Hypophysentumoren, wie z. B. Prolaktinomen, wurden während der Therapie mit Amisulprid beobachtet. 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).

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).

Vorsichtsmaßnahmen

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.

Die zerebrale Krampfbereitschaft kann erhöht werden, deshalb sollten Patienten mit anamnestisch bekannter Epilepsie bei Therapie mit Amisulprid sorgfältig überwacht werden.
Da Amisulprid über die Nieren ausgeschieden wird, sollte bei leicht bis mittelmäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance über 10 ml/min) die Tagesdosis herabgesetzt werden (siehe auch 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.

Entzugserscheinungen 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 (siehe Abschnitt 4.8). Infektionen mit unklarer Genese oder Fieber können Anzeichen einer Blutdyskrasie sein und erfordern unverzüglich eine hämatologische Untersuchung.

Lactose

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel ist kontraindiziert:
- Arzneimittel, die schwerwiegende Herzrhythmusstörungen (Torsade de pointes) auslösen können (siehe auch Abschnitt 4.4):
  - bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (Antiarrhythmika) der Klassen Ia (wie z. B. Chinidin und Disopyramid) und III (wie z. B. Amiodaron und Sotalol),
  - andere Arzneimittel, wie z. B.:
    - Thioridazin, Sultoprid (Neuroleptika),
    - bestimmte Antibiotika (Pentamidin), bestimmte Malariamittel (Halofantrin), Gyrasehemmer (Sparfloxacin), Imidazol-Antimykotika und Makrolide (intravenöse Gabe von Erythromycin),
    - Cisaprid (Magen-Darm-Mittel),
    - Bepridil,
    - Methadon,
    - intravenös verabreichtes Vincamin (durchblutungsförderndes Mittel).
- Levodopa. Es kommt zu einer gegenseitigen Wirkungsabschwächung (siehe auch Abschnitt 4.3). Amisulprid Holsten kann die Wirkung von Dopaminagonisten (z. B. Bromocriptin, Ropinirol) vermindern.

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen:
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).

Amisulprid Holsten kann die zentralen 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 (wegen Wirkungsverstärkung):
zentral dämpfende Arzneimittel wie Narkotika, Analgetika, sedative H_1-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.

Untersuchungen zu Wechselwirkungen mit H_2-Blockern wie Cimetidin liegen nicht vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Amisulprid ist plazentagängig.

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

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.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Amisulprid Holsten) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidaler Symptome 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 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 Holsten kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen (z. B. durch Schläfrigkeit und verschwommenes Sehen) 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:	(≥ 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:	(auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Hinweis zum Absetzen

Nach abruptem Absetzen von Amisulprid wurde das Auftreten von unwillkürlichen Bewegungsstörungen (wie z. B. Akathisie, Dystonie und Dyskinesie) berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.2).

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 Holsten vor. Über Verstärkung der bekannten pharmakologischen Effekte wurde berichtet. Zeichen einer Überdosierung können Benommenheit, Sedierung, Hypotension, extrapyramidalmotorische Symptome und komatöse Zustände sein.
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 Holsten nur in geringen Mengen dialysierbar ist, ist eine Hämodialyse zur

Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit		
MedDRA 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 Reaktion
Endokrine Erkrankungen	*Häufig*	Erhöhung der Prolaktinkonzentration im Plasma, die nach Absetzen von Amisulprid reversibel ist. Demzufolge können Galaktorrhö, Amenorrhö oder Zyklusstörungen, Gynäkomastie, Brustschmerz, Brustvergrößerung und erektile Dysfunktion auftreten.
	Selten	Gutartiger Hypophysentumor (z. B. Prolaktinom)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	*Gelegentlich*	Hyperglykämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie
	Selten	Hyponatriämie, Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
Psychiatrische Erkrankungen	*Häufig*	Schlaflosigkeit, Angst, Agitiertheit und Orgasmusstörungen
	Gelegentlich	Verwirrtheit

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit		
MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Nervensystems	*Sehr häufig*	extrapyramidale Störungen wie Tremor, Rigidität, Hypokinese, vermehrter Speichelfluss, Akathisie, Dyskinesie. Diese Symptome sind bei optimaler Dosiseinstellung meist nur schwach ausgeprägt und können teilweise ohne Unterbrechung der Behandlung mit Amisulprid durch Verabreichung von Antiparkinson-Mitteln beseitigt werden. Die Häufigkeit des Auftretens extrapyramidaler Störungen ist dosisabhängig und sehr gering bei der Behandlung von Patienten mit primär negativen Zuständen mit Dosierungen von 50 – 300 mg/Tag.
	Häufig	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
	Gelegentlich	Spätdyskinesien, gekennzeichnet durch rhythmische unwillkürliche Bewegungen vorwiegend 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
	Selten	Malignes neuroleptisches Syndrom, das möglicherweise tödlich verläuft (siehe auch Abschnitt 4.4)
	Nicht bekannt	Restless-legs-Syndrom
Augenerkrankungen	*Häufig*	Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.7)
Herzerkrankungen	*Gelegentlich*	Bradykardie
	Selten	Verlängerung des QT-Intervalls und ventrikuläre Arrhythmien wie z. B. Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern, Herzstillstand, plötzlicher Tod (siehe auch Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	*Häufig*	Hypotension
	Gelengentlich	Erhöhter Blutdruck
	Selten	Thromboembolien (einschließlich Lungenembolie und tiefer Venenthrombose) (siehe auch Abschnitt 4.4) Tödliche Verläufe können vorkommen.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	*Gelegentlich*	Verstopfte Nase, Aspirationspneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	*Häufig*	Gastrointestinale Störungen wie Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen; Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen	*Gelegentlich*	Hepatozelluläre Leberschädigung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	*Selten*	Angioödem, Urtikaria
	Nicht bekannt	Photosensitive Reaktion
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	*Gelegentlich*	Osteopenie, Osteoporose
	Nicht bekannt	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	*Gelegentlich*	Harnretention
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	*Nicht bekannt*	extrapyramidale Symptome des Neugeborenen, Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6.).
Untersuchungen	*Häufig*	Gewichtszunahme
	Gelegentlich	Anstieg der Leberenzyme, insbesondere der Transaminasen im Blut
	Nicht bekannt	Kreatinphosphokinasekonzentration im Blut
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	*Nicht bekannt*	Sturz infolge von Nebenwirkungen, die das Körpergleichgewicht beeinträchtigen

Elimination von Amisulprid ungeeignet. Ein spezifisches Antidot für Amisulprid Holsten 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, Dopaminantagonist
ATC-Code: N05AL05

Amisulprid bindet selektiv mit einer hohen Affinität an menschliche Dopamin-D_2- und -D_3-Rezeptor-Subtypen. Es zeigt keine Affinität zu D_1-, D_4- und D_5-Rezeptor-Subtypen.

Im Gegensatz zu klassischen und anderen atypischen Neuroleptika zeigt Amisulprid keine Affinität zu Serotonin-, alphaadrenergen, H_1- und cholinergen Rezeptoren. Zudem bindet Amisulprid nicht an Sigma-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 D_2-/D_3-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 Holsten 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 bzw. 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.

Biotransformation
Die absolute Bioverfügbarkeit von Amisulprid beträgt 48 %.

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 Cholesterol- und Lipidwerte im Plasma sowie transiente Tachykardien traten nur bei Hunden auf.

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 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 Tumorinzidenzen auf.
Erklärt wird die Induktion der Tumoren durch die antidopaminerge und Hyperprolaktinämie-induzierende Wirkung von Amisulprid und die besondere Empfindlichkeit von Nagern auf diese hormonellen Veränderungen. Der Induktionsmechanismus bei Nagern ist bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

zusätzlich für 400 mg Filmtabletten:
Tablettenüberzug:
Macrogol 6000
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Eudragit E 100)
Talkum
Titandioxid (E 171)

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-Blisterpackung

Packungsgrößen: 20, 50 und 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Holsten Pharma GmbH
Hahnstraße 31 – 35
60528 Frankfurt am Main
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

77768.00.00
77769.00.00
77770.00.00
77771.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung: 23.10.2010
Datum der Verlängerung der Zulassung: 26.04.2018

10. STAND DER INFORMATION

August 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt