EURIM PHARM

Solian

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Solian 50 mg Tabletten

Solian 100 mg Tabletten

Solian 200 mg Tabletten

Solian 400 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Amisulprid

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Arzneilich wirksamer Bestandteil:

Solian 50 mg Tabletten:
1 Tablette enthält 50 mg Amisulprid.

Solian 100 mg Tabletten:
1 Tablette enthält 100 mg Amisulprid.

Solian 200 mg Tabletten:
1 Tablette enthält 200 mg Amisulprid.

Solian 400 mg Filmtabletten:
1 Filmtablette enthält 400 mg Amisulprid.

Hilfsstoffe siehe Ziffer 6.1.

3. Darreichungsform

Solian 50 mg/- 100 mg/- 200 mg Tabletten:
Weiße, runde, flache Tablette mit einseitiger Bruchrille und den Prägungen:
„SOLIAN“ (bei Solian 50 mg Tabletten)
„AMI 100“ (bei Solian 100 mg Tabletten)
„SOLIAN 200“ (bei Solian 200 mg Tabletten)

Solian 400 mg Filmtabletten:
Weiße Filmtabletten mit einseitiger Bruchrille und der Prägung:
„AMI 400“.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Solian 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, Art und Dauer der Anwendung

Es werden folgende Dosierungen empfohlen:

Hinweis:

Solian Tabletten/Filmtabletten sind teilbar.

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 300 mg Amisulprid sollte die jeweilige Tagesdosis auf mehrere Einnahmen verteilt werden.

Zu Behandlungsbeginn ist eine schrittweise Dosiseinstellung nicht erforderlich. Bei Patienten mit gemischten positiven und negativen Symptomen sollten die Dosen angepasst werden, um die positiven Symptome optimal zu beheben. 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 300 mg täglich in einer Einzeldosis verabreicht werden.

Dosierung bei besonderen Patientengruppen

Patienten mit Niereninsuffizienz:

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.

Patienten mit Leberinsuffizienz:

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

Art der Anwendung:

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

Dauer der Anwendung:

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

4.3 Gegenanzeigen

Solian darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegenüber Amisulprid oder einem der sonstigen Bestandteile des jeweiligen Arzneimittels,
- bei bestehenden prolaktinabhängigen Tumoren; hypophysäre Prolaktinome und Brustkrebs,
- bei Phäochromozytom,
- von Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min; hier liegen keine Erfahrungen vor);
- in Kombination mit Levodopa;
- in Kombination mit Arzneimitteln, die schwerwiegende Herzrhythmusstörungen auslösen können (Torsade de pointes);
  - Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen der Klasse I und III (Chinidin, Disopyramid, Mexiletin, Flecainid, Propafenon, Amiodaron, Sotalol);
  - Bepridil, Cisaprid, Sultoprid, Thioridazin, intravenöse Gabe von Erythromycin, intravenöse Gabe von Vincamin, Halofantrin, Pentamidin, Sparfloxacin, Imidazol-Antimykotika (siehe auch Ziffer 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Mitteln“).
- von Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahre wegen mangelnder Erfahrung,
- von Patienten über 65 Jahre wegen mangelnder Erfahrung.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In sehr seltenen Fällen kann ein malignes neuroleptisches Syndrom auftreten. Dieses ist durch hohes Fieber, Muskelrigidität, autonome Instabilität, Bewusstseinstrübung und erhöhte CPK-Werte charakterisiert. Deshalb sollte bei Auftreten einer Hyperthermie, insbesondere bei hohen Tagesgaben, Amisulprid abgesetzt 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 Ziffer 4.2 unter „Dosierung“).

Amisulprid verursacht eine dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls. Dieser Effekt, der das Risiko von schweren ventrikulären Arrhythmien wie Torsade de pointes erhöht, wird bei Vorliegen kardialer Störungen, Bradykardie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und bei kongenitaler oder erworbener QT-Verlängerung verstärkt.

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: Bradykardie (< 55 bpm); Hypokaliämie, kongenitale QT-Verlängerung sowie die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine Bradykardie (< 55 bpm), Hypokaliämie, Verlangsamung der intrakardialen Erregungsleitung oder eine Verlängerung des QT-Intervalls verursachen können (siehe Ziffer 4.5 „Wechselwirkungen“).

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

Bei bestehender Parkinson´scher Erkrankung sollte Solian nur mit Vorsicht eingesetzt werden, da eine Verschlechterung dieser Krankheit nicht ausgeschlossen werden kann. Deshalb sollte Solian nur angewendet werden, wenn eine neuroleptische Behandlung unabdingbar ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Solian darf nicht gleichzeitig eingenommen werden mit bestimmten Arzneimitteln, die schwerwiegende Herzrhythmusstörungen (Torsade de pointes) auslösen können:

- bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen, Antiarrhythmika der Klasse I und III (Chinidin, Disopyramid, Mexiletin, Flecainid, Propafenon, Amiodaron, Sotalol),
- Thioridazin, Sultoprid (Neuroleptika),
- bestimmten Antibiotika (Pentamidin), bestimmten Antimalariamittel (Halofantrin), Gyrasehemmern (Sparfloxacin), Imidazol-Antimykotika und Makroliden (intravenöse Gabe von Erythromycin),
- Cisaprid (Magen-Darm-Mittel),
- Bepridil,
- intravenös verabreichtem Vincamin (durchblutungsförderndes Mittel)

und Dopamin-Agonisten (z.B. Levodopa als Mittel gegen Parkinson-Erkrankung) wegen gegenseitiger Wirkungsabschwächung (siehe auch Ziffer 4.3 „Gegenanzeigen“).

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von folgenden Arzneimitteln (wegen Wirkungsverstärkung):

- zentral wirkenden Arzneimitteln wie Narkotika, Anaesthetika, sedativen H_1-Antihistaminika, Barbituraten, Benzodiazepinen und anderen Anxiolytika, Clonidin und seinen Derivaten;
- Antihypertonika und anderen blutdrucksenkenden Mitteln

und von Arzneimitteln, die am Herzen die Erregungsleitung beeinflussen können:

- Bradykardie-induzierenden Arzneimitteln wie Betablocker, bestimmte Calciumkanalblocker (Diltiazem und Verapamil), Clonidin, Guanfacin, Digitalisglykoside,
- Hypokaliämie-induzierenden Arzneimitteln wie Diuretika, Abführmittel, Amphotericin B, Glukokortikoide, Tetracosactid. Eine Hypokaliämie muß behandelt werden.

- Neuroleptika wie Pimozid, Haloperidol,
- trizyklischen Antidepressiva
- Lithium,
- bestimmten Antihistaminika (Astemizol, Terfenadin),

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

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

In Tierversuchen ergaben sich für Amisulprid Anhaltspunkte für 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. Eine Abnahme der weiblichen Fertilität wurde beobachtet, die offenbar mit den pharmakologischen Wirkungen der Substanz auf die Prolaktinsekretion in Zusammenhang steht.

Die Unbedenklichkeit von Amisulprid in der Schwangerschaft beim Menschen wurde nicht belegt. Deshalb wird die Anwendung von Amisulprid während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit:

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Solian Tabletten/Filmtabletten können auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen treten häufig (1 % - 10 %) auf:

- Schlaflosigkeit, Angst und Agitiertheit,
- extrapyramidale Störungen wie Tremor, Rigidität, Hypokinese, vermehrter Speichelfluß, Akathisie. Diese Symptome sind bei optimaler Dosiseinstellung meist nur schwach ausgeprägt und können teilweise durch Verabreichung von Antiparkinson-Mitteln beseitigt werden.

Gelegentlich (0,1 % - 1 %) treten auf:

- Schläfrigkeit und Schwindel,
- gastrointestinale Störungen wie Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen,
- Mundtrockenheit,
- Erhöhung der Prolaktinkonzentration im Plasma, die nach Absetzen von Amisulprid reversibel ist. Demzufolge können Galaktorrhoe, Amenorrhoe oder Zyklusstörungen, Gynäkomastie, Brustschmerz, Brustvergrößerung, Prolaktinome, Orgasmusstörungen und Impotenz auftreten,
- Gewichtszunahme.

Selten (0,01 % - 0,1 %) treten auf:

- akute Dystonie wie Torticollis, Augenmuskel- und Kieferkrämpfe. Diese Effekte verschwinden nach Verabreichung von Antiparkinsonmitteln.
- Krampfanfälle,
- Hypotension,
- Bradykardien und Verlängerungen des QT-Intervalls,

- allergische Reaktionen,

- Anstieg der Leberenzyme, insbesondere der Transaminasen.

Sehr selten (< 0,01 %)

- 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 Symptome verstärken können.

Einzelne Fälle von Torsades de pointes wurden beobachtet.

Wenige Fälle eines malignen neuroleptischen Syndroms wurden beobachtet (siehe auch unter Ziffer 4.4).

4.9 Überdosierung

Symptome bei Überdosierung

Erfahrungen mit Überdosierungen von Amisulprid sind begrenzt. Über Verstärkung der bekannten pharmakologischen Effekte wurde berichtet. Zeichen einer Überdosierung können Benommenheit, Sedierung, komatöse Zustände, Hypotension und extrapyramidal-motorische Symptome sein.

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 EKG (Risiko einer Verlängerung des QT-Intervalls). 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: N05AL

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 klassichen und anderen atypischen Neuroleptika zeigt Amisulprid keine Affinität zu Serotonin-, alpha-adrenergen-, H_1- und cholinergen Rezeptoren. Zudem bindet Amisulprid nicht an Sigma-Rezeptoren.

In höheren Dosen hat Amisulprid eine ausgeprägte Präferenz zur Antagonisierung postsynaptischer D_2-Rezeptoren im limbischen System im Vergleich zu einer geringen Blockade der D_2-Rezeptoren im Striatum. Im Gegensatz zu klassichen Neuroleptika führt Amisulprid nicht zu einer Katalepsie oder zu einer Hypersensibilisierung von D_2-Dopaminrezeptoren nach wiederholter Anwendung.

In niedriger Dosierung blockiert Amisulprid primär präsynaptische D_2-/D_3-Rezeptoren. Dieser Antagonismus führt zu einer Dopamin-Ausschüttung, 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

Beim Menschen zeigen sich nach oraler Einnahme von Amisulprid zwei Maximal-Konzentrationen: Das erste Maximum wird schnell nach ca. 1 Stunde erreicht, das zweite Maximum wird 3 bis 4 Stunden nach Einnahme beobachtet. Bei einer Dosis von 50 mg Amisulprid liegen die entsprechenden Konzentrationen im Plasma bei 39 $\pm$ 3 ng/ml und 54 $\pm$ 4 ng/ml.

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 %.

Amisulprid wird nur zu ca. 4 % metabolisiert; zwei pharmakologisch inaktive Metaboliten wurden identifiziert.

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

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.

Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluß auf das kinetische Profil von Amisulprid.

Leberinsuffizienz:

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

Niereninsuffizienz:

Bei niereninsuffizienten Patienten ist die Eliminations-Halbwertzeit 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 mittelmäßig eingeschränkter Nierenfunktion auf das Zehnfache.

Amisulprid ist nur in geringen Mengen dialysierbar.

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten (> 65 Jahre) wurden geringe Veränderungen der Kinetik beobachtet (AUC-Werte: + 10 %), die wahrscheinlich auf eine veränderte Nierenfunktion im Alter zurückzuführen sind.

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.

Amisulprid zeigte keine *mutagenen* und *teratogenen* Effekte.

In Studien zum *tumorerzeugenden* Potential 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 Hilfsstoffe

Solian 50 mg/- 100 mg/- 200 mg Tabletten

Kartoffelstärke, Lactose-Monohydrat, Methylcellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat.

Solian 400 mg Filmtabletten

Carboxymethylstärke-Natrium (TypA), Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Magnesiumstearat.

Filmüberzug

Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Macrogolstearat 2000, Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Bezüglich der in den Lieferländern festgelegten Haltbarkeitsdauer.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung/Aufbewahrung.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchdrückpackung aus PVC/Aluminium-Folie.

Solian 50 mg/- 100 mg/- 200 mg Tabletten

Packungen zu 20, 50 und 100 Tabletten

Anstaltspackungen

Solian 400 mg Filmtabletten

Packungen zu 20, 50 und 100 Filmtabletten

Anstaltspackungen

6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine speziellen Hinweise

7. Pharmazeutischer Unternehmer

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH
Am Gänslehen 4 - 6
83451 Piding
Tel.: 08651 / 704 - 0
Fax: 08651 / 704 – 189

8. Zulassungsnummern

Solian 50 mg Tabletten:	53640.00.00
Solian 100 mg Tabletten:	55090.00.00
Solian 200 mg Tabletten:	52068.00.00
Solian 400 mg Filmtabletten:	54081.00.00

9. Datum der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

Solian 50 mg Tabletten:	11.06.2002
Solian 100 mg Tabletten:	19.07.2002
Solian 200 mg Tabletten:	20.09.2001
Solian 400 mg Filmtabletten:	18.04.2002

10. Stand der Information

Oktober 2001

Oktober 2002

11. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Hinweis:

Diese Arzneimittel enthalten einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. Für diese Arzneimittel muß der pharmazeutische Unternehmer dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte einen Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 des Arzneimittelgesetzes vorlegen.