

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SOLIAN 100 mg/ml oral solüsyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

1 ml solüsyon içeriği;

Etkin madde:

Amisülpirid 100 mg/ml

Yardımcı madde:

Metil parahidroksibenzoat 1 mg

Propil parahidroksibenzoat 0,5 mg

Potasyum sorbat 2 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral solüsyon

Berrak sarı, karakteristik karamel kokulu sıvı

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SOLIAN,

- Negatif semptomların baskın olduğu durumlar dahil, pozitif semptomların (ör. delüzyonlar, halüsinasyonlar, düşünce bozukluğu) ve/veya negatif semptomların (ör. duygulanım küntleşmesi, duygusal ve sosyal olarak içe dönme) görüldüğü, özellikle akut ya da kronik şizofrenik rahatsızlıklar dahil olmak üzere, psikozların tedavisinde

- Enerji düşüklüğü veya yorgunluk, kendini değersiz hissetme, zayıf konsantrasyon veya karar vermede güçlük, ümitsizlik hissi, iştah ve uyku bozuklukları ile ilişkili kronik depresif ruh hali ile karakterize bir bozukluk olan distiminin tedavisinde 50 mg/gün dozda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Psikozlar

Günlük doz \leq 400 mg ise genellikle günde tek doz şeklinde, $>$ 400 mg ise günde iki defada uygulanır.

Baskın negatif epizotlar:

Tavsiye edilen dozaj 50 mg/gün ile 300 mg/gün'dür. Dozlar bireysel olarak ayarlanmalıdır. En uygun doz günde yaklaşık 100 mg'dir.

Pozitif ve negatif semptomlu karma epizotlar:

Tedavinin başlangıcında, pozitif semptomların kontrol altına alınmasını sağlayacak bir dozaj, yani 400 - 800 mg/gün uygulanmalıdır.

Bundan sonra dozaj, etkili en düşük dozu elde etmek üzere, hastanın yanıtına göre bireysel olarak ayarlanmalıdır.

Akut psikotik epizotlar:

Tedavinin başlangıcında:

Oral yoldan tavsiye edilen dozaj 400 - 800 mg/gün'dür; en yüksek doz hiçbir zaman 1200 mg'ı aşmamalıdır.

Bundan sonra:

Dozlar hastadan alınan yanıtı göre sürdürülmeli ya da ayarlanmalıdır.

Her durumda, idame tedavisinin dozajı, etkili en düşük doz kullanılarak, bireysel olarak belirlenmelidir.

Distimi

Tedavi dozu 50 mg/gün'dür.

Uygulama şekli:

Oral yoldan kullanılır. Uygulanacak çözelti dozunu ayarlamak için enjektör kullanılır. 1 ml'lik çözelti 100 mg amisülpirid içerir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

SOLIAN böbrekler yoluyla atıldığından böbrek yetmezliği olan hastalarda dozaj, kreatinin klirensi 30 ila 60 ml/dak arasında olanlarda yarıya, kreatinin klirensi 10 ila 30 ml/dak arasında olanlarda ise üçte bire indirilmelidir.

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi <10 ml/dak.) klinik deneyim mevcut olmadığından, bu hastalarda özel dikkat gösterilmesi gerekir (bkz. 4.4.).

Karaciğer yetmezliği:

SOLIAN düşük oranda metabolize olur; bu yüzden karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

SOLIAN'ın ergenlikten 18 yaşa kadarki etkinliği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Amisülpiridin ergenlik çağındaki çocuklarda şizofreni tedavisinde kullanımıyla ilgili veriler sınırlıdır. Bu nedenle, SOLIAN'ın ergenlikten 18 yaşa kadarki dönemde kullanılması önerilmez. Ergenlik çağına henüz ulaşmamış çocuklarda ise, SOLIAN kullanımı kontrendikedir.

Geriyatrik popülasyon:

Artmış hassasiyetlerine (sedasyon ve hipotansiyon) bağlı olarak dikkatli kullanılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Aktif maddeye veya ilacın içerdiği diğer maddelere karşı bilinen aşırı duyarlılık.
- Hipofiz bezi prolaktinomaları ve meme kanseri gibi prolaktine bağlı tümörlerin varlığı;
- Feokromositoma;
- Ergenlik çağına kadar olan çocuklarda;
- Laktasyon;
- Torsades de pointes'i tetikleme olasılığı olan aşağıdaki tıbbi ürünler ile kombine kullanımda:
 - Kinidin, dizopiramid gibi sınıf Ia antiaritmik ilaçlar
 - Amiodaron, sotalol gibi sınıf III antiaritmik ilaçlar
 - Bepridil, sisaprid, sültoprid, tioridazin, metadon, IV eritromisin, IV vinkamin, halofantrin, pentamidin, sparfloksasin (bkz. bölüm 4.5).
- Levodopa ile kombinasyon halinde (bkz. bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nöroleptik malign sendrom:

Diğer nöroleptiklerle olduğu gibi, potansiyel olarak ölümcül bir komplikasyon olan nöroleptik malign sendromun (hipertermi, kas rijiditesi, otonomik instabilite, bilinç bulanıklığı, kreatin fosfokinaz (CPK) yükselmesi) başlama olasılığı vardır. Hipertermide, özellikle yüksek günlük dozlarda görüldüğünde, psikoz tedavisinde kullanılan bütün ilaçlar kesilmelidir.

Parkinson hastalarına SOLIAN uygulanması gerektiğinde, hastalığı şiddetlendirme riski nedeniyle, diğer antidopaminerjik ajanlar gibi SOLIAN da dikkatle uygulanmalıdır. Bu hastalarda SOLIAN sadece nöroleptik tedavi zorunlu olduğu takdirde kullanılmalıdır.

QT aralığı uzaması:

SOLIAN QT aralığını doza bağlı bir şekilde uzatır (bkz. bölüm 4.8). Torsades de pointes gibi ciddi bir ventriküler aritmi başlama riskini potansiyalize ettiği bilinir.

Eğer klinik durum elveriyorsa, herhangi bir uygulamadan önce, bu tür bir aritminin başlamasını kolaylaştırabilecek herhangi bir faktörün bulunmadığından emin olunması tavsiye edilir:

- 55 atım/dak'dan daha yavaş bir bradikardi.
- Elektrolit dengesizliği, özellikle de hipokalemi.
- Konjenital QT aralığı uzaması.
- Belirgin bradikardi (<55 atım/dak), hipokalemi, intrakardiyak iletimde bir yavaşlama ya da QTc aralığında bir uzamaya neden olma olasılığı olan bir ilaçla sürmekte olan tedavi.

İnme:

Demansı olan ve bazı atipik antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen yaşlı hasta popülasyonunda gerçekleştirilen plasebo karşılaştırmalı randomize klinik çalışmalarda, serebrovasküler olay riskinde 3 katlık bir artış gözlenmiştir. Bu risk artışının mekanizması bilinmemektedir. Diğer antipsikotik ilaçlarla ya da diğer hasta popülasyonlarında bir risk artışı olasılığı dışlanamaz. SOLIAN, inme risk faktörleri olan hastalarda ihtiyatla kullanılmalıdır.

Demanslı yaşlı hastalar:

Antipsikotiklerle tedavi edilen demans-ilişkili psikoza olan yaşlı hastalarda ölüm riski artmaktadır. Atipik antipsikotik ilaç alan hastalarda yapılmış (tipik süresi 10 hafta olan) onyedinci adet, plasebo kontrollü araştırmanın analizi sonucunda, plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla, ilaç tedavisi alan hastalardaki ölüm oranının 1.6 ile 1.7 kat daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Tipik olarak 10 hafta süreli kontrollü çalışma boyunca ölüm oranının, ilaç tedavisi alan hastalarda yaklaşık % 4.5, plasebo grubunda ise yaklaşık % 2.6 oranında olduğu saptanmıştır. Atipik antipsikotiklerle yapılan klinik çalışmalarda tespit edilen ölüm nedenleri çeşitlilik gösterse de; ölümlerin büyük çoğunluğunun ya kardiyovasküler nedenlere (örn. kalp yetmezliği, ani ölüm) ya da enfeksiyonlar (örn. pnömoni) olduğu ortaya çıkmıştır. Gözlemsel çalışmalar atipik antipsikotik ilaçlara benzer şekilde, konvansiyonel antipsikotik ilaçlarla yapılan tedavinin mortaliteyi artırabildiğini öne sürmüştür. Gözlemsel çalışmalarda saptanan bu artmış mortalite bulgusunun ne ölçüde antipsikotik ilaçlara atfedilebileceği, hastalardaki bazı özellikler nedeniyle henüz açıklık kazanmamıştır.

Venöz tromboembolizm:

Antipsikotiklerle ilişkili olarak bazen ölümcül olabilen venöz tromboembolizm olguları rapor edilmiştir. Bu nedenle SOLIAN tromboembolizm riski olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

Bir nöroleptikle uzun süreli tedavisi gereken hastaların ilk değerlendirmesinin bir parçası olarak EKG çekilmelidir.

Bu tıbbi ürün metil parahidroksibenzoat ve propil parahidroksibenzoat içerir. Alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

Bu tıbbi ürün, her bir ml'sinde 2 mg potasyum ihtiva eder. Bu durum, böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalar ya da kontrollü potasyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Amisülpiridi de içeren bazı antipsikotik ajanlarla tedavi edilen hastalarda hiperglisemi bildirilmiştir; bu nedenle, SOLIAN başlanan, diabetes mellitus tanısı almış ya da diyabet açısından risk faktörleri olan hastalarda uygun kan glukoz izlemi yapılmalıdır.

SOLIAN nöbet eşliğini düşürebilir. Bu nedenle, epilepsi öyküsü olan hastalar SOLIAN tedavisi süresince yakından izlenmelidir.

SOLIAN böbreklerden elimine edildiğinden, böbrek yetmezliği olan hastalarda doz azaltılmalıdır veya aralıklı tedavi düşürülmelidir.(bkz. bölüm 4.2) Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili herhangi bir veri mevcut değildir (bkz. bölüm 4.3).

Hassasiyeti artmış (sedasyon ve hipotansiyon riski) yaşlı hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Antipsikotik ilaçların yüksek dozlarının birdenbire kesilmesi sonrası yoksunluk semptomları görülmüştür. SOLIAN ile istemsiz hareket bozukluklarının (akatizi, distoni ve diskinezi gibi) ortaya çıktığı rapor edilmiştir. Bu sebeple amisülpiridin kademeli olarak kesilmesi tavsiye edilir.

SOLIAN da dahil olmak üzere antipsikotik ilaçlarla lökopeni, nötropeni ve agranülositoz bildirilmiştir. Açıklanamayan enfeksiyonlar veya ateş, kan diskrazilerinin belirtisi olabilir (bkz. bölüm 4.8) ve acilen hematolojik tetkik yapılmasını gerektirir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Kontrendike olan kombinasyonlar:

Torsades de pointes'i tetikleme olasılığı olan tıbbi ürünler:

- Sınıf Ia antiaritmikler (kinidin, dizopiramid, prokainamid)
- Sınıf III antiaritmikler (amiodaron, sotalol)
- Diğer ilaçlar (bepiridil, sisaprid, sültoprid, tioridazin, metadon, IV eritromisin, IV vinkamin, halofantrin, pentamidin, sparfloksasin.

Levodopa: Levodopa ve nöroleptikler arasında karşılıklı antagonizma etkisi mevcuttur.

Tavsiye edilmeyen kombinasyonlar:

Alkol:

Amisülpirid alkolün merkezi etkisini artırabilir.

Torsades de pointes'e yol açan veya QT aralığını uzatan aşağıdaki ilaçlar:

- Bradikardiye yol açan ilaçlar: Beta-blokörler, kalsiyum kanal blokörleri (örneğin, diltiazem, verapamil), klonidin, guanfasin, dijitaler
- Hipokalemiye neden olan ilaçlar: Hipokalemi yapan diüretikler, uyarıcı laksatifler, IV amfoterisin B, glukokortikoidler, tetrakosaktidler. Hipokaleminin düzeltilmesi gerekir.
- Pimozid, haloperidol gibi nöroleptik ilaçlar; imipramin gibi antidepresanlar, lityum.

Kullanım tedbirleri gerektiren kombinasyonlar:

Diğer merkezi sinir sistemi depresanları:

Narkotikler, analjezikler, sedatif H1 grubu antihistaminikler, barbitüratlar, benzodiyazepinler ve diğer anksiyolitikler, klonidin ve türevleri.

Merkezi sinir sisteminde depresyonun artması ve dikkat dağınıklığı araç ya da makine kullanımını tehlikeli hale getirebilir.

Antihipertansif ilaçlar ve diğer hipotansif ilaçlar:

Antihipertansif etkinin artmasına ve artmış ortostatik hipotansiyon riskine (aditif etki) neden olur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tedaviye başlamadan önce doktor tarafından etkili doğum kontrolü yöntemleri hakkında etraflıca bilgilendirilmelidir.

Gebelik dönemi:

Gebelerde maruziyetine dair yeterli klinik veri yoktur. Bu nedenle gebelerde güvenliliği saptanmamıştır.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde SOLIAN da dahil olmak üzere antipsikotik ilaçlara maruz kalan yeni doğanlar, doğumu takiben şiddeti ve süresi değişebilen, anormal kas hareketleri (ekstrapiramidal işaretler/ekstrapiramidal semptomlar) ve/veya ilaç kesilme semptomları açısından risk altındadırlar (bkz. bölüm 4.8). Bu semptomlar ajitasyon, hipertoni, tremor, somnolans, respiratuar distres veya beslenme bozukluklarını içermektedir. Bu nedenle yenidoğanlar dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

Yararlar potansiyel riskleri mazur göstermedikçe, bu ilacın gebelik sırasında kullanılması önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi:

Anne sütüne geçip geçmediği ile ilgili veri bulunmadığından, tedavi sırasında emzirme kontrendikedir.

Üreme yeteneği/ Fertilité

Hayvanlarda, amisülpirid üreme toksisitesi göstermemiştir. Ürünün farmakolojik özellikleriyle (prolaktinin aracılık ettiği etkiler) ilgili olarak fertilitéde düşüş gözlenmiştir. Amisülpiridin herhangi bir teratojenik etkisi rapor edilmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SOLIAN önerildiği şekilde kullanılsa bile, somnolansa neden olabilir ve dolayısıyla araç veya makine kullanma yeteneği bozulabilir (bkz. bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Görülme sıklığına göre aşağıdaki başlıklara uygun olarak sıralanan istenmeyen etkiler aşağıda belirtilmektedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$), çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden yola çıkılarak tahmin edilemiyor).

Kontrolü klinik arařtırmalarda saptanan istenmeyen etkiler

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyonlar.

Endokrin hastalıklar

Yaygın: Amisülpirid, plazma prolaktin düzeylerinde ilaç kesildikten sonra geri dönüşlü olan bir artışa neden olmaktadır. Bu, galaktore, amenore, jinekomasti, mastalji ve erektil disfonksiyona yol açabilir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperglisemi. (bkz. bölüm 4.4).

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uykusuzluk, anksiyete, ajitasyon, orgazm disfonksiyonu

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Ekstrapiramidal semptomlar oluşabilir: Tremor, rijidite, hipokinezi, hipersalivasyon, akatizi, diskinezi. Bu semptomlar optimal dozajlarda genellikle hafiftir ve antiparkinson ilaçlar uygulandığında amisülpirid kesilmeksizin kısmen geri dönüşlüdür. Ekstrapiramidal semptomların insidansı dozla ilişkili olup, negatif semptomların baskın olduğu hastaların 50-300 mg/gün dozlarla tedavisinde son derecede düşüktür.

Yaygın: Akut distoni (spazmodik tortikolis, okülojirik krizler, trismus, vb.) görülebilir. Bu durum, tedavinin kesilmesini gerektirmeyip, antikolinerjik antiparkinson bir ilaç ile tedavi edildiğinde geri dönüşümlüdür.

Somnolans.

Yaygın olmayan: Çoğunlukla uzun süreli uygulamadan sonra, esas olarak dil ve/veya yüzün ritmik, istemsiz hareketleriyle karakterize olan tardif diskinezi bildirilmiştir. Antiparkinson ilaçlar etkisizdir ya da semptomların şiddetlenmesine yol açabilir.

Nöbetler.

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon

Yaygın olmayan: Bradikardi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Konstipasyon, bulantı, kusma, ağız kuruluğu.

Araştırmalar

Yaygın: Kilo artışı

Yaygın olmayan: Başlıca transaminazlarda olmak üzere, karaciğer enzimlerinde artış

Pazarlama sonrası veriler:

Ayrıca, aşağıdaki advers reaksiyonlar spontan rapor olarak raporlanmıştır:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Lökopeni, nötropeni ve agranülositoz (bkz. bölüm 4.4)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Potansiyel olarak ölümcül bir komplikasyon olan nöroleptik malign sendrom (bkz. bölüm 4.4).

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: QT aralığında uzama ve Torsades de pointes ve ventriküler taşikardiler gibi, ventriküler fibrilasyon veya kardiyak arrest ve ani ölümle sonuçlanabilecek ventriküler aritmiler (bkz. bölüm 4.4)

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Pulmoner embolizm ve derin ven trombozunu içeren venöz tromboembolizm vakaları.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Anjiyoödem, ürtiker

Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıklar

Bilinmiyor: Yenidoğanda ilaç kesilme sendromu (bkz. bölüm 4.6)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi:

Belirtiler:

Bildirilen belirtiler ve semptomlar genellikle tıbbi ürünün farmakolojik etkilerindeki artışın bir sonucudur; ortaya çıkan klinik tablo, uyuşukluk, sedasyon, hipotansiyon, ekstrapiramidal semptomlar ve komayı içerir.

Tablonun ölümle sonlanması, özellikle diğer antipsikotik ajanlarla kombine kullanımda bildirilmiştir.

Tedavi:

Akut doz aşımı durumunda, birden fazla ilacın alınmış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Amisülpirid yetersiz ölçüde diyaliz olduğundan hemodiyalizle elimine edilemez. Amisülpiridin bilinen, özgün bir antidotu yoktur. Uygun destekleyici önlemler alınmalıdır:

- Yaşamsal belirtiler yakından izlenmelidir.
- Hasta iyileşene kadar kardiyak monitörizasyon (QT aralığı uzaması riski) sürdürülmelidir.
- Şiddetli ekstrapiramidal semptomlar görülürse, antikolinergik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antipsikotik

ATC kodu: N05AL05

Amisülpirid, sübstitüe benzamidler sınıfına dahil bir antipsikotiktir. Farmakodinamik profili: D2 ve D3 dopaminerjik reseptörlere selektif olarak bağlanır. D1, D4, D5 reseptör alt tiplerine afinitesi yoktur. Klasik ve atipik nöroleptiklerden farklı olarak, amisülpiridin serotonerjik reseptörlere ya da histaminin H1 reseptörlerine, kolinerjik ve alfa adrenerjik tipteki diğer reseptörlere afinitesi yoktur.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, yüksek dozda amisülpirid, striatum sistemindekilere kıyasla mezolimbik sistemdeki dopaminerjik nöronları tercihli olarak bloke eder. Bu özgün afinite, amisülpiridin, ekstrapiramidal etkilerine kıyasla baskın antipsikotik etkilerini açıklayabilir

Amisülpirid, düşük dozlarda, presinaptik D2/D3 dopaminerjik reseptörleri tercihli olarak bloke eder ve dopamin salıverilmesine neden olur. Bu etkisi onun disinhibisyon yapıcı etkisinden sorumludur.

Amisülpirid şizofreninin hem pozitif ve hem de negatif semptomlarına etkilidir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim: İnsanlarda amisülpirid iki absorpsiyon doruk noktası sergiler: Birincisine dozlamadan 1 saat sonra hızla ulaşılırken, ikincisi uygulamadan üç ila dört saat sonra görülür. Bu noktalara uyan plazma düzeyleri, 50 mg'lık bir dozu takiben sırasıyla, 39 ± 3 ve 54 ± 4 ng/ml'dir.

Dağılım: Dağılım hacmi 5.8 l/kg'dır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (%16) ve bu düzey herhangi bir ilaç etkileşimini akla getirmez. Mutlak biyoyararlanım %48'e ulaşır. Yinelenen dozlardan sonra, amisülpirid birikim yapmaz ve farmakokinetik parametreler değişmeden kalır.

Biyotransformasyon: Amisülpirid düşük oranda metabolize olur: İki inaktif metaboliti tanımlanmıştır ve atılan toplam miktarın %4'üne karşılık gelir.

Eliminasyon: Eliminasyon yarılanma ömrü oral uygulamadan sonra yaklaşık 12 saattir. Amisülpirid idrar yoluyla değişmeden elimine edilir. IV yoldan uygulanan dozun yarısı (%50'si) idrarla elimine edilir. Bu miktarın %90'ı ilk 24 saatte atılır. Böbrek klerensi yaklaşık 330 ml/dak'dır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum: Karbonhidrattan yana zengin bir öğün, amisülpiridin eğri altındaki alan (EAA), doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi (tmaks) ve doruk plazma konsantrasyonu (Kmaks) değerlerini anlamlı olarak azaltırken, yağ oranı yüksek bir öğün bu parametreleri etkilemez. Ancak, bu sonuçların amisülpirid ile tedavi sırasındaki etkileri bilinmemektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Karaciğer yetmezliği:

Amisülpirid düşük oranda karaciğerde metabolize olduğundan, karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması gerekli değildir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda eliminasyon yarı ömrü değişikliğe uğramaz, ancak toplam klerens 2.5 ila 3 kat azalır.

Amisülpiridin EAA'sı hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda iki kat ve orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda yaklaşık on kat artmıştır.

Bununla birlikte, bu konuyla ilgili deneyim hala sınırlıdır; 50 mg'ın üzerindeki dozlarla ilgili çok az veri mevcuttur.

Amisülpirid, yetersiz ölçüde diyaliz olur.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki yaşlı kişilerden elde edilen farmakokinetik veriler, 50 mg'lık tek bir dozun ardından Kmaks, yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) ve EAA değerlerinde %10 ila 30'luk bir artış olduğunu göstermektedir. Yinelenen dozlara ilişkin veri mevcut değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenirlilik çalışmalarının genel değerlendirmesinde, SOLIAN'ın genel, organa özgü, teratojen, mutajen ve karsinojen risklerinin olmadığı görülmüştür.

Maksimum tolere edilebilir dozun altındaki dozlarda sıçanlarda ve köpeklerde görülen değişiklikler ya farmakolojik etkilerdir ya da bu koşullar altında ortaya çıkabilecek majör toksikolojik etki düzeyine ulaşmaz. İnsanlarda tavsiye edilen maksimum dozlarla karşılaştırıldığında, tolere edilebilir maksimum dozlar EAA açısından sıçanda 2 kat (200 mg/kg/gün) ve köpekte 7 kat (120 mg/kg/gün) daha yüksektir. Sıçanlarda, insanda olması

beklenen EAA düzeyinin 1.5-4.5 katının insana ilişkin hiçbir karsinojen riski tanımlanmamıştır. Farelerde bir karsinojenite çalışması (120 mg/kg/gün) ve üreme çalışmaları (sıçan, tavşan ve farede sırasıyla 160, 300 ve 500 mg/kg/gün dozlarında) yapılmıştır. Üreme çalışması sırasında hayvanların amisülpiride maruziyeti değerlendirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Gesweet®

Hidroklorik asi

Metil parahidroksibenzoat

Propil parahidroksibenzoat

Potasyum sorbat

Karamel aroması

Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Bilinmemektedir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

SOLIAN oral solüsyon, kapağı açıldıktan sonra 2 ay içinde kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

60 ml'lik PE/PVDC film kaplı kapaklı, kahverengi cam şişede, 0.5 ml'lik aralıklarla işaretlenmiş 5 ml'lik ölçekli şırınga ile birlikte kullanıma sunulmuştur.

6.6 Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi-aventis, Fransa lisansı ile,

Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti.

No: 193 Levent-İstanbul

Tel: 0212 339 10 00

Faks: 0212 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI:

211/26

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 23.05.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

KÜB Onay Tarihi:

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SOLIAN 100 mg/ml oral solüsyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

1 ml solüsyon içeriği;

Etkin madde:

Amisülpirid 100 mg/ml

Yardımcı madde:

Metil parahidroksibenzoat 1 mg
Propil parahidroksibenzoat 0,5 mg
Potasyum sorbat 2 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral solüsyon

Berrak sarı, karakteristik karamel kokulu sıvı

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SOLIAN,

- Negatif semptomların baskın olduğu durumlar dahil, pozitif semptomların (ör. delüzyonlar, halüsinasyonlar, düşünce bozukluğu) ve/veya negatif semptomların (ör. duygulanım küntleşmesi, duygusal ve sosyal olarak içe dönme) görüldüğü, özellikle akut ya da kronik şizofrenik rahatsızlıklar dahil olmak üzere, psikoza tedavisinde

- Enerji düşüklüğü veya yorgunluk, kendini değersiz hissetme, zayıf konsantrasyon veya karar vermede güçlük, ümitsizlik hissi, iştah ve uyku bozuklukları ile ilişkili kronik depresif ruh hali ile karakterize bir bozukluk olan distiminin tedavisinde 50 mg/gün dozda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Psikozlar

Günlük doz \leq 400 mg ise genellikle günde tek doz şeklinde, $>$ 400 mg ise günde iki defada uygulanır.

Baskın negatif epizotlar:

Tavsiye edilen dozaj 50 mg/gün ile 300 mg/gün'dür. Dozlar bireysel olarak ayarlanmalıdır. En uygun doz günde yaklaşık 100 mg'dır.

Pozitif ve negatif semptomlu karma epizotlar:

Tedavinin başlangıcında, pozitif semptomların kontrol altına alınmasını sağlayacak bir dozaj, yani 400 - 800 mg/gün uygulanmalıdır.

Bundan sonra dozaj, etkili en düşük dozu elde etmek üzere, hastanın yanıtına göre bireysel olarak ayarlanmalıdır.

Akut psikotik epizotlar:

Tedavinin başlangıcında:

Oral yoldan tavsiye edilen dozaj 400 - 800 mg/gün'dür; en yüksek doz hiçbir zaman 1200 mg'ı aşmamalıdır.

Bundan sonra:

Dozlar hastadan alınan yanıtı göre sürdürülmeli ya da ayarlanmalıdır.

Her durumda, idame tedavisinin dozajı, etkili en düşük doz kullanılarak, bireysel olarak belirlenmelidir.

Distimi

Tedavi dozu 50 mg/gün'dür.

Uygulama şekli:

Oral yoldan kullanılır. Uygulanacak çözelti dozunu ayarlamak için enjektör kullanılır. 1 ml'lik çözelti 100 mg amisülpirid içerir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

SOLIAN böbrekler yoluyla atıldığından böbrek yetmezliği olan hastalarda dozaj, kreatinin klirensi 30 ila 60 ml/dak arasında olanlarda yarıya, kreatinin klirensi 10 ila 30 ml/dak arasında olanlarda ise üçte bire indirilmelidir.

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi <10 ml/dak.) klinik deneyim mevcut olmadığından, bu hastalarda özel dikkat gösterilmesi gerekir (bkz. 4.4.).

Karaciğer yetmezliği:

SOLIAN düşük oranda metabolize olur; bu yüzden karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

SOLIAN'ın ergenlikten 18 yaşa kadarki etkinliği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Amisülpiridin ergenlik çağındaki çocuklarda şizofreni tedavisinde kullanımıyla ilgili veriler sınırlıdır. Bu nedenle, SOLIAN'ın ergenlikten 18 yaşa kadarki dönemde kullanılması önerilmez. Ergenlik çağına henüz ulaşmamış çocuklarda ise, SOLIAN kullanımı kontrendikedir.

Geriyatrik popülasyon:

Artmış hassasiyetlerine (sedasyon ve hipotansiyon) bağlı olarak dikkatli kullanılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Aktif maddeye veya ilacın içerdiği diğer maddelere karşı bilinen aşırı duyarlılık.
- Hipofiz bezi prolaktinomaları ve meme kanseri gibi prolaktine bağlı tümörlerin varlığı;
- Feokromositoma;
- Ergenlik çağına kadar olan çocuklarda;
- Laktasyon;
- Torsades de pointes'i tetikleme olasılığı olan aşağıdaki tıbbi ürünler ile kombine kullanımda:
 - Kinidin, dizopiramid gibi sınıf Ia antiaritmik ilaçlar
 - Amiodaron, sotalol gibi sınıf III antiaritmik ilaçlar
 - Bepridil, sisaprid, sültoprid, tioridazin, metadon, IV eritromisin, IV vinkamin, halofantrin, pentamidin, sparfloksasin (bkz. bölüm 4.5).
- Levodopa ile kombinasyon halinde (bkz. bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nöroleptik malign sendrom:

Diğer nöroleptiklerle olduğu gibi, potansiyel olarak ölümcül bir komplikasyon olan nöroleptik malign sendromun (hipertermi, kas rijiditesi, otonomik instabilite, bilinç bulanıklığı, kreatin fosfokinaz (CPK) yükselmesi) başlama olasılığı vardır. Hipertermide, özellikle yüksek günlük dozlarda görüldüğünde, psikoz tedavisinde kullanılan bütün ilaçlar kesilmelidir.

Parkinson hastalarına SOLIAN uygulanması gerektiğinde, hastalığı şiddetlendirme riski nedeniyle, diğer antidopaminerjik ajanlar gibi SOLIAN da dikkatle uygulanmalıdır. Bu hastalarda SOLIAN sadece nöroleptik tedavi zorunlu olduğu takdirde kullanılmalıdır.

QT aralığı uzaması:

SOLIAN QT aralığını doza bağlı bir şekilde uzatır (bkz. bölüm 4.8). Torsades de pointes gibi ciddi bir ventriküler aritmi başlama riskini potansiyalize ettiği bilinir.

Eğer klinik durum elveriyorsa, herhangi bir uygulamadan önce, bu tür bir aritminin başlamasını kolaylaştırabilecek herhangi bir faktörün bulunmadığından emin olunması tavsiye edilir:

- 55 atım/dak'dan daha yavaş bir bradikardi.
- Elektrolit dengesizliği, özellikle de hipokalemi.
- Konjenital QT aralığı uzaması.
- Belirgin bradikardi (<55 atım/dak), hipokalemi, intrakardiyak iletimde bir yavaşlama ya da QTc aralığında bir uzamaya neden olma olasılığı olan bir ilaçla sürmekte olan tedavi.

İnme:

Demansı olan ve bazı atipik antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen yaşlı hasta popülasyonunda gerçekleştirilen plasebo karşılaştırmalı randomize klinik çalışmalarda, serebrovasküler olay riskinde 3 katlık bir artış gözlenmiştir. Bu risk artışının mekanizması bilinmemektedir. Diğer antipsikotik ilaçlarla ya da diğer hasta popülasyonlarında bir risk artışı olasılığı dışlanamaz. SOLIAN, inme risk faktörleri olan hastalarda ihtiyatla kullanılmalıdır.

Demanslı yaşlı hastalar:

Antipsikotiklerle tedavi edilen demans-ilişkili psikoza olan yaşlı hastalarda ölüm riski artmaktadır. Atipik antipsikotik ilaç alan hastalarda yapılmış (tipik süresi 10 hafta olan) onyedinci adet, plasebo kontrollü araştırmanın analizi sonucunda, plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla, ilaç tedavisi alan hastalardaki ölüm oranının 1.6 ile 1.7 kat daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Tipik olarak 10 hafta süreli kontrollü çalışma boyunca ölüm oranının, ilaç tedavisi alan hastalarda yaklaşık % 4.5, plasebo grubunda ise yaklaşık % 2.6 oranında olduğu saptanmıştır. Atipik antipsikotiklerle yapılan klinik çalışmalarda tespit edilen ölüm nedenleri çeşitlilik gösterse de; ölümlerin büyük çoğunluğunun ya kardiyovasküler nedenlere (örn. kalp yetmezliği, ani ölüm) ya da enfeksiyonlar (örn. pnömoni) olduğu ortaya çıkmıştır. Gözlemsel çalışmalar atipik antipsikotik ilaçlara benzer şekilde, konvansiyonel antipsikotik ilaçlarla yapılan tedavinin mortaliteyi artırabildiğini öne sürmüştür. Gözlemsel çalışmalarda saptanan bu artmış mortalite bulgusunun ne ölçüde antipsikotik ilaçlara atfedilebileceği, hastalardaki bazı özellikler nedeniyle henüz açıklık kazanmamıştır.

Venöz tromboembolizm:

Antipsikotiklerle ilişkili olarak bazen ölümcül olabilen venöz tromboembolizm olguları rapor edilmiştir. Bu nedenle SOLIAN tromboembolizm riski olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

Bir nöroleptikle uzun süreli tedavisi gereken hastaların ilk değerlendirmesinin bir parçası olarak EKG çekilmelidir.

Bu tıbbi ürün metil parahidroksibenzoat ve propil parahidroksibenzoat içerir. Alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

Bu tıbbi ürün, her bir ml'sinde 2 mg potasyum ihtiva eder. Bu durum, böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalar ya da kontrollü potasyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Amisülpiridi de içeren bazı antipsikotik ajanlarla tedavi edilen hastalarda hiperglisemi bildirilmiştir; bu nedenle, SOLIAN başlanan, diabetes mellitus tanısı almış ya da diyabet açısından risk faktörleri olan hastalarda uygun kan glukoz izlemi yapılmalıdır.

SOLIAN nöbet eşiğini düşürebilir. Bu nedenle, epilepsi öyküsü olan hastalar SOLIAN tedavisi süresince yakından izlenmelidir.

SOLIAN böbreklerden elimine edildiğinden, böbrek yetmezliği olan hastalarda doz azaltılmalıdır veya aralıklı tedavi düşürülmelidir.(bkz. bölüm 4.2) Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili herhangi bir veri mevcut değildir (bkz. bölüm 4.3).

Hassasiyeti artmış (sedasyon ve hipotansiyon riski) yaşlı hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Antipsikotik ilaçların yüksek dozlarının birdenbire kesilmesi sonrası yoksunluk semptomları görülmüştür. SOLIAN ile istemsiz hareket bozukluklarının (akatizi, distoni ve diskinezi gibi) ortaya çıktığı rapor edilmiştir. Bu sebeple amisülpiridin kademeli olarak kesilmesi tavsiye edilir.

SOLIAN da dahil olmak üzere antipsikotik ilaçlarla lökopeni, nötropeni ve agranülositoz bildirilmiştir. Açıklanamayan enfeksiyonlar veya ateş, kan diskrazilerinin belirtisi olabilir (bkz. bölüm 4.8) ve acilen hematolojik tetkik yapılmasını gerektirir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Kontrendike olan kombinasyonlar:

Torsades de pointes'i tetikleme olasılığı olan tıbbi ürünler:

- Sınıf Ia antiaritmikler (kinidin, dizopiramid, prokainamid)
- Sınıf III antiaritmikler (amiodaron, sotalol)
- Diğer ilaçlar (bepidil, sisaprid, sültoprid, tioridazin, metadon, IV eritromisin, IV vinkamin, halofantrin, pentamidin, sparfloksasin).

Levodopa: Levodopa ve nöroleptikler arasında karşılıklı antagonizma etkisi mevcuttur.

Tavsiye edilmeyen kombinasyonlar:

Alkol:

Amisülpirid alkolün merkezi etkisini artırabilir.

Torsades de pointes'e yol açan veya QT aralığını uzatan aşağıdaki ilaçlar:

- Bradikardiye yol açan ilaçlar: Beta-blokörler, kalsiyum kanal blokörleri (örneğin, diltiazem, verapamil), klonidin, guanfasin, dijitaler
- Hipokalemiye neden olan ilaçlar: Hipokalemi yapan diüretikler, uyarıcı laksatifler, IV amfoterisin B, glukokortikoidler, tetrakosaktidler. Hipokaleminin düzeltilmesi gerekir.
- Pimozid, haloperidol gibi nöroleptik ilaçlar; imipramin gibi antidepresanlar, lityum.

Kullanım tedbirleri gerektiren kombinasyonlar:

Diğer merkezi sinir sistemi depresanları:

Narkotikler, analjezikler, sedatif H1 grubu antihistaminikler, barbitüratlar, benzodiyazepinler ve diğer anksiyolitikler, klonidin ve türevleri.

Merkezi sinir sisteminde depresyonun artması ve dikkat dağınıklığı araç ya da makine kullanımını tehlikeli hale getirebilir.

Antihipertansif ilaçlar ve diğer hipotansif ilaçlar:

Antihipertansif etkinin artmasına ve artmış ortostatik hipotansiyon riskine (aditif etki) neden olur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tedaviye başlamadan önce doktor tarafından etkili doğum kontrolü yöntemleri hakkında etraflıca bilgilendirilmelidir.

Gebelik dönemi:

Gebelerde maruziyetine dair yeterli klinik veri yoktur. Bu nedenle gebelerde güvenliliği saptanmamıştır.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde SOLIAN da dahil olmak üzere antipsikotik ilaçlara maruz kalan yeni doğanlar, doğumu takiben şiddeti ve süresi değişebilen, anormal kas hareketleri (ekstrapiramidal işaretler/ekstrapiramidal semptomlar) ve/veya ilaç kesilme semptomları açısından risk altındadırlar (bkz. bölüm 4.8). Bu semptomlar ajitasyon, hipertoni, tremor, somnolans, respiratuar distres veya beslenme bozukluklarını içermektedir. Bu nedenle yenidoğanlar dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

Yararlar potansiyel riskleri mazur göstermedikçe, bu ilacın gebelik sırasında kullanılması önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi:

Anne sütüne geçip geçmediği ile ilgili veri bulunmadığından, tedavi sırasında emzirme kontrendikedir.

Üreme yeteneği/ Fertilité

Hayvanlarda, amisülpirid üreme toksisitesi göstermemiştir. Ürünün farmakolojik özellikleriyle (prolaktinin aracılık ettiği etkiler) ilgili olarak fertilitéde düşüş gözlenmiştir. Amisülpiridin herhangi bir teratojenik etkisi rapor edilmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SOLIAN önerildiği şekilde kullanılsa bile, somnolansa neden olabilir ve dolayısıyla araç veya makine kullanma yeteneği bozulabilir (bkz. bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Görülme sıklığına göre aşağıdaki başlıklara uygun olarak sıralanan istenmeyen etkiler aşağıda belirtilmektedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$), çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden yola çıkılarak tahmin edilemiyor).

Kontrolü klinik arařtırmalarda saptanan istenmeyen etkiler

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyonlar.

Endokrin hastalıklar

Yaygın: Amisülpirid, plazma prolaktin düzeylerinde ilaç kesildikten sonra geri dönüşlü olan bir artışa neden olmaktadır. Bu, galaktore, amenore, jinekomasti, mastalji ve erektil disfonksiyona yol açabilir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperglisemi. (bkz. bölüm 4.4).

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uykusuzluk, anksiyete, ajitasyon, orgazm disfonksiyonu

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Ekstrapiramidal semptomlar oluşabilir: Tremor, rijidite, hipokinezi, hipersalivasyon, akatizi, diskinezi. Bu semptomlar optimal dozajlarda genellikle hafiftir ve antiparkinson ilaçlar uygulandığında amisülpirid kesilmeksizin kısmen geri dönüşlüdür. Ekstrapiramidal semptomların insidansı dozla ilişkili olup, negatif semptomların baskın olduğu hastaların 50-300 mg/gün dozlarla tedavisinde son derecede düşüktür.

Yaygın: Akut distoni (spazmodik tortikolis, okülojirik krizler, trismus, vb.) görülebilir. Bu durum, tedavinin kesilmesini gerektirmeyip, antikolinergik antiparkinson bir ilaç ile tedavi edildiğinde geri dönüşümlüdür.

Somnolans.

Yaygın olmayan: Çoğunlukla uzun süreli uygulamadan sonra, esas olarak dil ve/veya yüzün ritmik, istemsiz hareketleriyle karakterize olan tardif diskinezi bildirilmiştir. Antiparkinson ilaçlar etkisizdir ya da semptomların şiddetlenmesine yol açabilir.

Nöbetler.

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon

Yaygın olmayan: Bradikardi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Konstipasyon, bulantı, kusma, ağız kuruluğu.

Araştırmalar

Yaygın: Kilo artışı

Yaygın olmayan: Başlıca transaminazlarda olmak üzere, karaciğer enzimlerinde artış

Pazarlama sonrası veriler:

Ayrıca, aşağıdaki advers reaksiyonlar spontan rapor olarak raporlanmıştır:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Lökopeni, nötropeni ve agranülositoz (bkz. bölüm 4.4)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Potansiyel olarak ölümcül bir komplikasyon olan nöroleptik malign sendrom (bkz. bölüm 4.4).

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: QT aralığında uzama ve Torsades de pointes ve ventriküler taşikardiler gibi, ventriküler fibrilasyon veya kardiyak arest ve ani ölümle sonuçlanabilecek ventriküler aritmiler (bkz. bölüm 4.4)

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Pulmoner embolizm ve derin ven trombozunu içeren venöz tromboembolizm vakaları.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Anjiyoödem, ürtiker

Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıklar

Bilinmiyor: Yenidoğanda ilaç kesilme sendromu (bkz. bölüm 4.6)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi:

Belirtiler:

Bildirilen belirtiler ve semptomlar genellikle tıbbi ürünün farmakolojik etkilerindeki artışın bir sonucudur; ortaya çıkan klinik tablo, uyuşukluk, sedasyon, hipotansiyon, ekstrapiramidal semptomlar ve komayı içerir.

Tablonun ölümle sonlanması, özellikle diğer antipsikotik ajanlarla kombine kullanımda bildirilmiştir.

Tedavi:

Akut doz aşımı durumunda, birden fazla ilacın alınmış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Amisülpirid yetersiz ölçüde diyaliz olduğundan hemodiyalizle elimine edilemez. Amisülpiridin bilinen, özgün bir antidotu yoktur. Uygun destekleyici önlemler alınmalıdır:

- Yaşamsal belirtiler yakından izlenmelidir.
- Hasta iyileşene kadar kardiyak monitörizasyon (QT aralığı uzaması riski) sürdürülmelidir.
- Şiddetli ekstrapiramidal semptomlar görülürse, antikolinergik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antipsikotik

ATC kodu: N05AL05

Amisülpirid, süstitüe benzamidler sınıfına dahil bir antipsikotiktir. Farmakodinamik profili: D2 ve D3 dopaminerjik reseptörlere selektif olarak bağlanır. D1, D4, D5 reseptör alt tiplerine afinitesi yoktur. Klasik ve atipik nöroleptiklerden farklı olarak, amisülpiridin serotonerjik reseptörlere ya da histaminin H1 reseptörlerine, kolinerjik ve alfa adrenerjik tipteki diğer reseptörlere afinitesi yoktur.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, yüksek dozda amisülpirid, striatum sistemindekilere kıyasla mezolimbik sistemdeki dopaminerjik nöronları tercihli olarak bloke eder. Bu özgün afinite, amisülpiridin, ekstrapiramidal etkilerine kıyasla baskın antipsikotik etkilerini açıklayabilir

Amisülpirid, düşük dozlarda, presinaptik D2/D3 dopaminerjik reseptörleri tercihli olarak bloke eder ve dopamin salıverilmesine neden olur. Bu etkisi onun disinhibisyon yapıcı etkisinden sorumludur.

Amisülpirid şizofreninin hem pozitif ve hem de negatif semptomlarına etkilidir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim: İnsanlarda amisülpirid iki absorpsiyon doruk noktası sergiler: Birincisine dozlamadan 1 saat sonra hızla ulaşılırken, ikincisi uygulamadan üç ila dört saat sonra görülür. Bu noktalara uyan plazma düzeyleri, 50 mg'lık bir dozu takiben sırasıyla, 39 ± 3 ve 54 ± 4 ng/ml'dir.

Dağılım: Dağılım hacmi 5.8 l/kg'dır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (%16) ve bu düzey herhangi bir ilaç etkileşimini akla getirmez. Mutlak biyoyararlanım %48'e ulaşır. Yinelenen dozlardan sonra, amisülpirid birikim yapmaz ve farmakokinetik parametreler değişmeden kalır.

Biyotransformasyon: Amisülpirid düşük oranda metabolize olur: İki inaktif metaboliti tanımlanmıştır ve atılan toplam miktarın %4'üne karşılık gelir.

Eliminasyon: Eliminasyon yarılanma ömrü oral uygulamadan sonra yaklaşık 12 saattir. Amisülpirid idrar yoluyla değişmeden elimine edilir. IV yoldan uygulanan dozun yarısı (%50'si) idrarla elimine edilir. Bu miktarın %90'ı ilk 24 saatte atılır. Böbrek klerensi yaklaşık 330 ml/dak'dır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum: Karbonhidrattan yana zengin bir öğün, amisülpiridin eğri altındaki alan (EAA), doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi (tmaks) ve doruk plazma konsantrasyonu (Kmaks) değerlerini anlamlı olarak azaltırken, yağ oranı yüksek bir öğün bu parametreleri etkilemez. Ancak, bu sonuçların amisülpirid ile tedavi sırasındaki etkileri bilinmemektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Karaciğer yetmezliği:

Amisülpirid düşük oranda karaciğerde metabolize olduğundan, karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması gerekli değildir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda eliminasyon yarı ömrü değişikliğe uğramaz, ancak toplam klerens 2.5 ila 3 kat azalır.

Amisülpiridin EAA'sı hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda iki kat ve orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda yaklaşık on kat artmıştır.

Bununla birlikte, bu konuyla ilgili deneyim hala sınırlıdır; 50 mg'ın üzerindeki dozlarla ilgili çok az veri mevcuttur.

Amisülpirid, yetersiz ölçüde diyaliz olur.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki yaşlı kişilerden elde edilen farmakokinetik veriler, 50 mg'lık tek bir dozun ardından Kmaks, yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) ve EAA değerlerinde %10 ila 30'luk bir artış olduğunu göstermektedir. Yinelenen dozlara ilişkin veri mevcut değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenirlilik çalışmalarının genel değerlendirmesinde, SOLIAN'ın genel, organa özgü, teratojen, mutajen ve karsinojen risklerinin olmadığı görülmüştür.

Maksimum tolere edilebilir dozun altındaki dozlarda sıçanlarda ve köpeklerde görülen değişiklikler ya farmakolojik etkilerdir ya da bu koşullar altında ortaya çıkabilecek majör toksikolojik etki düzeyine ulaşmaz. İnsanlarda tavsiye edilen maksimum dozlarla karşılaştırıldığında, tolere edilebilir maksimum dozlar EAA açısından sıçanda 2 kat (200 mg/kg/gün) ve köpekte 7 kat (120 mg/kg/gün) daha yüksektir. Sıçanlarda, insanda olması

beklenen EAA düzeyinin 1.5-4.5 katının insana ilişkin hiçbir karsinojen riski tanımlanmamıştır. Farelerde bir karsinojenite çalışması (120 mg/kg/gün) ve üreme çalışmaları (sıçan, tavşan ve farede sırasıyla 160, 300 ve 500 mg/kg/gün dozlarında) yapılmıştır. Üreme çalışması sırasında hayvanların amisülpiride maruziyeti değerlendirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Gesweet®

Hidroklorik asi

Metil parahidroksibenzoat

Propil parahidroksibenzoat

Potasyum sorbat

Karamel aroması

Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Bilinmemektedir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

SOLIAN oral solüsyon, kapağı açıldıktan sonra 2 ay içinde kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

60 ml'lik PE/PVDC film kaplı kapaklı, kahverengi cam şişede, 0.5 ml'lik aralıklarla işaretlenmiş 5 ml'lik ölçekli şırınga ile birlikte kullanıma sunulmuştur.

6.6 Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi-aventis, Fransa lisansı ile,

Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti.

No: 193 Levent-İstanbul

Tel: 0212 339 10 00

Faks: 0212 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI:

211/26

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 23.05.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

KÜB Onay Tarihi: