

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Solian, 200 mg tabletid

2. KVALITATIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 200 mg amisulpriidi.

INN. *Amisulpridum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Valge või valkjass ümar tablett, mille ühel küljel on märgistus AMI 200 ja teisel küljel on poolitusjoon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Skisofreenia.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ägeda psühhootilise episoodi korral on soovitatav manustada 400...800 mg ööpäevas. Vastavalt kliinilisele vastusele võib annust suurendada maksimaalselt kuni 1200 mg-ni ööpäevas. Suuremate annuste kui 1200 mg ööpäevas ohutust pole põhjalikult uuritud ning seetõttu ei tohiks neid kasutada.

Ravi alustamisel ei ole vaja spetsiaalset tiitrimist. Annused tuleb määrata individuaalselt.

Negatiivsete ja positiivsete sümptomite koosesinemisel tuleb annust kohandada nii, et saavutatakse optimalne kontroll positiivsete sümptomite üle.

Säilitusraviks määratakse minimaalne toimiv annus.

Negatiivsete sümptomite domineerimisel kasutatakse annuseid 50...300 mg ööpäevas.

Kuni 300 mg annuseid võib manustada 1 kord ööpäevas, suuremad annused jagatakse kahele manustamiskorrale.

Eakad

Amisulpriidi ohutust on uuritud piiratud arvul eakatel patsientidel. Amisulpriidi kasutamisel peab olema eriti ettevaatlik hüpotensiooni ja sedatsiooni võimaliku tekkeohu tõttu. Neerupuudulikkuse korral võib olla vajalik annuse vähendamine.

Alla 15-aastastel lastel on Solian vastunäidustatud, kuna ravimi ohutust selles eagrupid ei ole tõestatud.

Lapsed: amisulpriidi ohutus ja efektiivsus puberteedieast kuni 18. eluaastani ei ole tõestatud: Amisulpriidi kasutamise kohta skisofreeniaga noorukitel on piiratud andmed. Seetõttu ei ole amisulpriidi kasutamine puberteedieast kuni 18. eluaastani soovitatav; kuni puberteedieani on amisulpriidi kasutamine vastunäidustatud, sest ohutus ei ole veel tõestatud (vt lõik 4.3).

Neerufunktsiooni häirega patsiendid: Solian elimineerub neerude kaudu. Kerge neerufunktsiooni häire korral (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min) on tavaannust soovitatav vähendada 1/2 võrra, mõõduka häire korral (kreatiniini kliirens 10...30 ml/min) 2/3 võrra.

Erilist tähelepanu tuleb pöörata raskekujulise neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens alla 10 ml/min) patsientidele, kuna nende ravikogemused puuduvad (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni häirega patsiendi: kuna ravim metaboliseerub ainult vähesel määral, ei ole annuse vähendamine vajalik.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kaasuvad prolaktiinsõltuvad kasvajad, sh hüpofüüsi prolaktinoom ja rinnanäärme vähk.

Feokromotsütoom.

Lapsed ja noorukid alla 15 eluaasta.

Rinnaga toitmine.

Kombinatsioon levodopaga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Nagu ka teiste neuroleptikumide puhul, võib tekkida maligne neuroleptiline sündroom, mida iseloomustavad hüpertermia, lihasrigiidsus, motoorne rahutus, teadvushäired ja plasmas suurenenud kreatiinfosfokinaasi hulk. Hüpertermia esinemisel, eriti suurte päevaannuste kasutamisel, tuleb kõikide antipsühhootiliste ravimite k.a amisulpriid, kasutamine lõpetada.

Sündroom on potentsiaalselt eluohtlik ning nõuab kohest ravimi manustamise lõpetamist ja lihaslõõgasti dantroleeni intravenooset manustamist (1 mg, korrata vajadusel kuni koguannuseni 10 mg).

Mõnede atüüpiliste antipsühhootikumidega, sh amisulpriidiga, ravitud patsientidel on täheldatud hüperglükeemiat. Seetõttu peaks diagnoositud suhkurtõvega patsientidel, samuti suhkurtõve riskifaktoritega patsientidel amisulpriidiga ravi alustamisel jälgima veresuhkru väärtusi.

Amisulpriid elimineerub neerude kaudu. Neerufunktsiooni häire korral tuleb vähendada annust või kasutada vahelduvat ravi (vt lõik 4.2).

Amisulpriid võib alandada krambiläve. Seetõttu tuleb epilepsia anamneesiga patsiente ravi ajal hoolikalt jälgida.

Eakatele patsientidele tuleb amisulpriidi nagu teisigi antipsühhootilisi preparaate määrata erilise ettevaatusega hüpotensiooni ja sedatsiooni tekke ohu tõttu. Neerupuudulikkuse korral võib olla vajalik annuse vähendamine.

Parkinsoni tõvega patsientidele tuleb amisulpriidi, nagu teisigi antidopamiinergilisi preparaate määrata ettevaatlikult, kuna see võib põhjustada haiguse süvenemist. Amisulpriidi võib kasutada ainult siis, kui antipsühhootiline ravi on hädavajalik.

QT-intervalli pikenemine

Ettevaatus on vajalik, kui amisulpriidi määratakse teadaoleva kardiovaskulaarse haiguse või perekonna anamneesis QT-intervalli pikenemisega patsiendile, ning tuleb vältida neuroleptikumidega koosmanustamist.

Insult

Dementsetel ja teatud atüüpiliste antipsühhootiliste ravimitega ravitud eakatel patsientidel läbiviidud randomiseeritud kliinilistes uuringutes täheldati platseeboga võrreldes tserebrovaskulaarsete juhtude

riski kolmekordset tõusu. Sellise riski tõusu mehhanism pole selge. Ei saa välistada riski tõusu teiste antipsühhootiliste ravimite ega patsiendigruppide osas. Amisulpriidi tuleb insuldi riskifaktoritega patsientidel kasutada ettevaatusega.

Suremuse tõus dementsusega eakatel isikutel

Kahe suure jälgimisuuringu andmed näitasid, et antipsühhootikumidega ravitavate dementsusega eakate isikute surmarisk on pisut tõusnud, võrreldes nendega, kes ravi ei saa. Andmete ebapiisavuse tõttu ei saa riski suurust täpselt hinnata ja riski tõusu põhjus ei ole teada.

Solian ei ole näidustatud dementsusega seotud käitumishäirete raviks. Antipsühhootikumid on seotud surmariski tõusuga dementsusega eakatel isikutel. Kahe suure jälgimisuuringu andmed näitasid, et antipsühhootikumidega ravitavate dementsusega eakate isikute surmarisk on pisut tõusnud võrreldes nendega, kes ravi ei saa. Andmete ebapiisavuse tõttu ei saa riski suurust täpselt hinnata ja riski tõusu põhjus ei ole teada.

Venoosne trombemboolia

Antipsühhootikumid, k.a. Solian võivad olla seotud venoosse trombembooliaga (VTE).

Antipsühhootikumidega ravitavatel patsientidel on sageli tegemist VTE omandatud ohuteguritega, mistõttu peab enne ravi Solian'iga ja ravi ajal kindlaks tegema kõik VTE ohutegurid ja rakendama ennetavaid meetmeid.

Rinnanäärme vähk

Amisulpriid võib suurendada prolaktiini taset. Seetõttu tuleb rinnanäärme vähi anamneesiga patsiente või vastava perekonnaanamneesiga patsiente ravi ajal amisulpriidiga hoolikalt jälgida.

Antipsühhootiliste ravimite suurte terapeutiliste annustega läbiviidava ravi järsul ärajätmisel on kirjeldatud ärajätunähte, sh iiveldus, oksendamine ja insomnia. Amisulpriidi kohta on teatatud psühhootiliste sümptomite taastekkest ning on täheldatud tahtmatuid liigutushäireid (nt akatiisia, düstoonia ja düskineesia). Seetõttu on soovitatav amisulpriidravi järk-järguline ärajätmine. Antipsühhootikumide, sh Solian'i kasutamisel on teatatud leukopeeniast, neutropeeniast ja agranulotsütoosist. Seletamatud infektsioonid või palavik võivad viidata vere düskraasiale (vt lõik 4.8), mis vajab otsekohest hematoloogilist uuringut.

Päriliku harvaesineva galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vastunäidustatud kombinatsioonid

Levodopa: retsiprookne antagonism levodopa ja neuroleptikumide toime vahel. Amisulpriid võib avaldada vastumõju dopamiini agonistide, nt bromokriptiini ja ropirinooli toimele.

Mittesoovitatud kombinatsioonid

Amisulpriid võib potentseerida alkoholi tsentraalset toimet.

Kombinatsioonid, millega tuleb arvestada

- Kesknärvisüsteemi pärssijad, sh narkootikumid, anesteetikumid, analgeetikumid, sedatiivsed H₁-retseptorite blokaatorid, barbituraadid, bensodiasepiinid jt anksiolüütikumid, klonidiin ja selle derivaadid;
- antihüpertensiivsed jt hüpotensiivset toimet avaldavad ravimid; dopamiini agonistid (nt levodopa);
- Ettevaatus on vajalik, kui amisulpriidi määratakse koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli, nt klass IA antiarütmikumid (nt kinidiin, disopüramiid) ja klass III antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool), mõned antihistamiinikumid, mõned teised antipsühhootikumid ja mõned malaariavastased ained (nt meflokviiin) (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsed ei ole näidanud amisulpriidi kahjulikku toimet reproduktiivsusele või teratogeenset toimet. On täheldatud ravimi farmakoloogilistest omadustest sõltuvat (prolaktiin vahendatav toime) fertiilsuse langust.

Saadaval on väga piiratud kliinilised andmed raseduse ajal ravimit kasutanud patsientidest. Kuna amisulpriidi ohutus rasedatele ei ole tõestatud, ei ole ravimi kasutamine raseduse ajal soovitatav v.a juhul, kui oodatav kasu ületab kaasuva riski.

Raseduse kolmanda trimestri ajal antipsühhootikumidele (sh Solian'ile) eksponeeritud vastsündinutel on risk kõrvaltoimete tekkeks, sh ekstrapüramidaalsete reaktsioonide ja/või ärajätunähtude esinemiseks, mis võivad sünnijärgselt oma raskuselt ja kestvuselt erineda. On saadud teateid agiteeritusest, hüpertooniast, hüpotooniast, treemorist, unisusest, respiratoorsest distressist või söömishäiretest. Seetõttu tuleb vastsündinut hoolikalt jälgida.

Imetamine

Kuna puuduvad andmed ravimi eritumisest rinnapiima, on rinnaga toitmine ravi ajal keelatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Isegi soovitatud annustes võib amisulpriid põhjustada unisust, nii et häirub võime juhtida autot ja käsitseda masinaid (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemide kaupa ja sagedusega järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kliiniliste uuringute andmed

Kontrollitud kliinilistes uuringutes on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid. Tuleb rõhutada, et mõningatel juhtudel on kõrvaltoimeid raske eristada põhihaiguse sümptomitest.

Närvisüsteemi häired

Väga sage: ekstrapüramidaalnähud: treemor, rigiidsus, hüpokineesia, hüpersalivatsioon, akatiisia, düskineesia. Nimetatud sümptomid on optimaalse raviannuse juures enamasti kerged ja osaliselt mööduvad amisulpriidravi katkestamiseta parkinsonismivastase ravimi kasutamisel. Negatiivsete sümptomite raviks soovitatud annuste korral (50...300 mg/ööpäevas) esineb ekstrapüramidaalnähtusid, millede esinemissagedus on annusest sõltuv, väga harva.

Sage: võib tekkida äge düstoonia (spastiline kõõrkaelsus, okulogüüriline kriis, trism). See möödub amisulpriidravi katkestamata parkinsonismivastase ravimi kasutamisel.

Unisus.

Aeg-ajalt: hilisdüskineesia, mida iseloomustavad rütmilised, tahtmatud peamiselt keele ja/või näo liigutused, mis tekivad tavaliselt pärast ravimi pikaajalist manustamist. Parkinsonismivastased ravimid on siin ebaefektiivsed ja võivad sümptomeid veelgi süvendada.

Krambid.

Psühhiaatrilised häired

Sage: unetus, ärevus, rahutus, frigiidsus.

Seedetrakti häired

Sage: kõhukinnisus, iiveldus, oksendamine, suukuivus.

Endokriinsüsteemi häired

Sage: amisulpriid põhjustab plasma prolaktiinitaseme tõusu, mis möödub ravi lõpetamisel. On esinenud galaktorröad, amenorröad, günekomastiat, valu rindades ja erektsioonihäireid.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt: hüperglükeemia (vt lõik 4.4).

Südame häired

Sage: hüpotensioon.

Aeg-ajalt: bradükardia.

Uuringud

Sage: kehakaalu tõus.

Aeg-ajalt: maksaensüümide, peamiselt transaminaaside aktiivsuse tõus.

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: allergilised reaktsioonid.

Turuletulemise järgsed andmed

Lisaks on järgnevatest kõrvaltoimetest teatatud ainult spontaansete raportitega:

Vere ja lümfisüsteemi häired

Teadmata: leukopeenia, neutropeenia ja agranulotsütoos (vt lõik 4.4).

Ainevahetus- ja toitumishäired

Teadmata: hüpertriglütserideemia ja hüperkolesteroleemia.

Psühhiaatrilised häired

Teadmata: segasus.

Närvisüsteemi häired

Teadmata: maliigne neuroleptiline sündroom (vt lõik 4.4), mille tüsistus võib lõppeda surmaga.

Südame häired

Teadmata: QT intervalli pikenemine ja ventrikulaarsed rütmihäired nagu *torsade de pointes*, ventrikulaarne tahhükardia, mis võib viia ventrikulaarse fibrillatsiooni või südame seiskumiseni, äkksurmani (vt lõik 4.4).

Vaskulaarsed häired

Teadmata: venoosne trombemboolia, sh kopsuarteri trombemboolia, mis mõnikord on lõppenud surmaga ja süvaveeni tromboos.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Teadmata: angioödeem, urtikaaria.

Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid

Teadmata: ravimi ärajätusündroom vastsündinul (vt lõik 4.6).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kogemused amisulpriidi üleannustamisega on piiratud. On täheldatud ravimi teadaolevate farmakoloogiliste toimete võimendumist. Siia kuuluvad uimasus ja sedatsioon, kooma, hüpotensioon ja ekstrapüramidaalsed sümptomid. Surmaga lõppenud juhtumeid on teatatud seoses teiste antipsühhootikumidega kooskasutamisega.

Ägeda üleannustamise korral tuleks arvestada mitmete ravimite korraga kasutamise järgselt tekkinud mürgistuse võimalusega.

Kuna amisulpriid on halvasti dialüüsiv, on hemodialüüs ravimi eemaldamiseks väheefektiivne. Spetsiifiline antidoot puudub, seetõttu on üleannustamise ravi sümptomaatiline. Kuni seisundi paranemiseni tuleb jälgida patsiendi elutähtsaid funktsioone. Vajalik on pidev kardiaalset jälgimine (risk QT-intervalli pikenemisele) kuni patsiendi taastumiseni.

Raskete ekstrapüramidaalnähtude korral tuleb manustada antikolinergilisi preparaate.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Antipsühhootilised ained, bensamiidid. ATC-kood: N05AL05.

Amisulpriid seondub selektiivselt kõrge afiinsusega dopamiinergiliste D₂-/D₃-retseptoritega, kusjuures toime D₁-, D₄- ja D₅- retseptorite alatüüpidele puudub.

Erinevalt klassikalistest ja atüüpilistest neuroleptikumidest ei ole amisulpriid afiinne serotoniini, alfa-adrenergiliste, H₁- ja kolinergiliste retseptorite suhtes. Lisaks ei seondu amisulpriid sigma seondumiskohtadega.

Loomadel blokeerib ta suurte annuste korral post-sünaptilised D₂ retseptorid, mis asuvad striatumis limbilistes struktuurides. Erinevalt klassikalistest neuroleptikumidest ei tekita amisulpriid katalepsiat ja ka pärast korduvat ravi ei teki D₂ retseptorite ülitundlikkust.

Väikestes annustes blokeerib ta eelistatult presünaptilised D₂/D₃ retseptorid, tekitades dopamiini vabanemise, mis ongi selle disinhibeeriva toime eest vastutav.

Sellist atüüpilist farmakoloogilist profiili võib seletada amisulpriidi antipsühhootilise toimega suurte annuste korral post-sünaptiliste dopamiiniretseptorite blokeerimisega ning tema toimet negatiivsetesse sümptomitesse, väikeste annuste kasutamisel seletatakse toimet pre-sünaptiliste dopamiiniretseptorite blokaadiga. Lisaks võib amisulpriidi vähene ekstrapüramidaalseid kõrvaltoimeid põhjustav toime olla seotud peamiselt tema limbilise aktiivsusega.

Skisofreeniahaigetega haiguse ägenemise faasis läbi viidud kliinilistes uuringutes leevendas Solian märkimisväärselt sekundaarseid negatiivseid sümptomeid, aga ka afektiivseid sümptomeid nagu depressiivne meeleolu.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ravim imendub 2-faasiliselt: esimene plasmakontsentratsiooni maksimum saabub ligikaudu 1 tund pärast tableti manustamist, teine 3...4 tunni möödudes. Vastavad plasmakontsentratsioonid pärast 50 mg annuse manustamist on 39±3 nanogrammi/ml ja 54±4 nanogrammi/ml. Süsivesikuterikas toit vähendab oluliselt ravimi AUC-d, T_{max}-i, ja C_{max}-i, kuid rasvarikka toidu puhul ei ole selliseid muutusi täheldatud. Ravimi biosaadavus on 48%. Jaotusruumala on 5,8 l/kg, seonduvus plasmavalkudega madal (16%). Amisulpriid metaboliseerub vähesel määral; identifitseeritud on 2 inaktiivset metaboliiti, mille osakaaluks hinnatakse ligikaudu 4% manustatud annusest.

Annuse vähendamine maksapuudulikkusega patsientidel ei ole vajalik.

Amisulpriid ei kumuleeru (v.a neerupuudulikkuse korral) ning tema farmakokineetika jääb ka pärast korduvate annuste manustamist muutumatuks. Amisulpriidi poolväärtusaeg on ligikaudu 12 tundi.

Amisulpriid eritub enamuses muutumatul kujul uriiniga. 50% intravenoosselt manustatud annusest

eritub uriiniga, millest omakorda 90% eritub esimese 24 tunniga. Renaalne kliirens on ligikaudu 20 l/h või 330 ml/min.

Söök ei mõjuta amisulpriidi kineetilisi omadusi.

Süivesikuterikas toit (sisaldab 68% vedelikku) vähendab märkimisväärselt amisulpriidi AUC_s, T_{max} ja C_{max} väärtusi, kuid kõrge rasvasisaldusega toidu puhul selliseid muutusi ei täheldatud. Kuid nende leidude tähtsus igapäevasele kliinilisele praktikale ei ole teada.

Maksapuudulikkus: kuna ravim metaboliseerub ainult vähesel määral, ei ole maksapuudulikkusega patsientidel annuse korrigeerimine vajalik.

Neerupuudulikkus: neerupuudulikkusega patsientidel ei ole eliminatsiooni poolväärtusaeg muutunud, kuid süsteemne kliirens on faktori 2,5...3 võrra langenud. Kerge neerufunktsioonilangusega patsientidel on amisulpriid AUC suurenenud 2 korda ja mõõduka neerufunktsioonilanguse korral kuni 10 korda (vt lõik 4.2). Kuid kogemused on siiski piiratud ja üle 50 mg annuste kasutamise kohta andmeid ei ole.

Amisulpriid on dialüüsitav väga vähesel määral.

Piiratud farmakokineetilised andmed eakate kohta (>65-aastased) näitavad, et ühekordse suukaudse 50 mg annuse manustamise järgselt esineb 10...30% C_{max}, T_{1/2} ja AUC tõus. Korduva annustamise kohta andmed puuduvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Lõpetatud ohutusuringute üldkokkuvõtte järgi ei ole amisulpriidil üldisi, organspetsiifilisi, teratogeenseid, mutageenseid ja kartsinogeenseid riske. Rottidel ja koertel täheldatud muutused maksimaalsetest talutavatest annustest väiksemate annuste kasutamisel olid kas farmakoloogilised toimed või ilma olulisema toksikoloogilise tähtsusega toimed.

Võrreldes inimesel kasutatava soovitatava maksimaalse annusega taluvad AUC põhjal rotid 2- (200 mg/kg/päevas) ja koerad 7-korda (120 mg/kg/päevas) suuremaid annuseid. Hiirtel (annuses kuni 120 mg/kg/päevas) ja rottidel (annuses kuni 240 mg/kg/päevas) ei täheldatud inimesele olulist kartsinogeensuse ohtu, see vastab rottil 1,5...4,5-kordsele inimesel eeldatavale AUC-le. Rottidel, küülikutel ja hiirtel läbi viidud reproduktsiooniuringutes teratogeenset toimet ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED OMADUSED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumglükolaattärklis, laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, hüpromelloos, magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

30 või 150 tabletti blisterpakendis.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

sanofi-aventis Estonia OÜ
Pärnu mnt. 139 E/2
11317 Tallinn
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBRID

324400

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

23.08.2000/22.10.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015