

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zeldox 20 mg/ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää tsiprasidonimesilaattia, josta saadaan 20 mg tsiprasidonia. Käyttövalmiiksi saatettuna 1 ml injektioliuosta sisältää 20 mg tsiprasidonia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Valkoinen tai lähes valkoinen jauhe.

Kirkas, väritön liuotin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tsiprasidoni-injektiokuiva-aineesta ja liuottimesta saatava injektioliuos on tarkoitettu skitsofreniapotilaiden agitaation nopeaan hallintaan saamiseen, silloin kun hoito suun kautta ei ole tarkoituksenmukaista. Tsiprasidoni-injektiohoitoa saa antaa enintään kolmen peräkkäisen vuorokauden ajan.

Hoito tsiprasidoni-injektioliuksella on lopetettava ja siirryttävä suun kautta annettavaan tsiprasidonihoitoon heti kun se on kliinisesti tarkoituksenmukaista.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vain lihakseen.

Antoa laskimoon on vältettävä.

Lihakseen injisoitavaa tsiprasidonia tulee antaa vain niille potilaille, joille annostus suun kautta ei sovellu.

Aikuiset

Suositusannos on 10 mg tarpeen mukaan, enintään 40 mg vuorokaudessa. 10 mg annoksen voi antaa joka toinen tunti. Jotkut potilaat saattavat tarvita 20 mg aloitusannoksena. Tästä neljän tunnin kuluttua voi antaa 10 mg lisäännoksen. Tämän jälkeen 10 mg:n annoksia voi antaa joka toinen tunti 40 mg enimmäisvuorokausiannokseen saakka. Lihakseen annettavan tsiprasidonin käyttöä pidempään kuin kolmena perättäisenä päivänä ei ole tutkittu.

Jos pitkäaikaishoitoa tarvitaan, lihakseen annettavasta lääkemuodosta on siirryttävä tsiprasidonihydrokloridikapseleihin (enimmäisannos 80 mg kahdesti vuorokaudessa) niin pian kuin mahdollista.

Iäkkäät potilaat

Kliiniset kokemukset iäkkäiden potilaiden (yli 65-vuotiaiden) lihaksensisäisestä hoidosta ovat vähäisiä. Näille potilaille ei suositella lihaksensisäistä injektiohoitoa (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Tehoa ja turvallisuutta alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava lihaksensisäisessä tsiprasidoni-injektiohoidossa, jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Annoksen pienentämistä on harkittava, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Katso käyttöönvalmistusohjeet kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Todettu pidentynyt QT-aika. Synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä. Tuore akuutti sydäninfarkti. Epätasapainossa oleva sydämen vajaatoiminta. Ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkevalmisteilla hoidetut rytmihäiriöt.

Samanaikainen hoito QT-aikaa pidentävillä lääkevalmisteilla, kuten ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeillä, arseenitrioksidilla, halofantriinilla, levometadyylisetaatilla, mesoridatsiinilla, tioridatsiinilla, pimotsidilla, sparfloksasiinilla, gatifloksasiinilla, moksifloksasiinilla, dolasetronimes ilaatilla, meflokiinilla, sertindolilla tai sisapridilla (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

QT-aika

Tsiprasidoni pidentää QT-aikaa annoksen mukaan lievästi tai kohtalaisesti (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Sitä ei tule antaa samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, jotka tunnetusti pidentävät QT-aikaa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on merkittävä bradykardia. Elektrolyyttihäiriöt, kuten hypokalemia ja hypomagnesemia, suurentavat vakavien rytmihäiriöiden riskiä, ja ne on korjattava ennen tsiprasidonihoidon aloitusta. Jos hoidettavalla potilaalla on stabiili sydänsairaus, on harkittava EKG-tutkimusta ennen hoidon aloittamista.

Jos potilaalla ilmenee sydänoireita, kuten sydämentykytystä, kiertoHuimausta, pyörtymiskohtaus tai kouristuskohtauksia, on otettava huomioon vakavien sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuus ja arvioitava sydämen tila, mm. EKG:n avulla. Jos QTc-aika on > 500 ms, hoito tulisi lopettaa (ks. kohta 4.3).

Muutamissa harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu kääntyvien kärkien (torsade de pointes) takykardiaa potilailla, joilla oli useita sekoittavia riskitekijöitä tsiprasidonihoidon aikana.

Pediatriset potilaat

Lihaksensisäisen tsiprasidoni-injektion turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Iäkkäät potilaat (> 65-vuotiaat)

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole ollut mukana riittävästi iäkkäitä potilaita. Siksi annossuosituksia ei voida antaa, eikä lihaksensisäistä hoitoa näille potilaille suositella.

Maligni neuroleptioireyhtymä

Maligni neuroleptioireyhtymä on harvinainen, mutta mahdollisesti kuolemaan johtava tila, jota on ilmoitettu neuroleptivalmisteilla, myös tsiprasidonilla. Malignia neuroleptioireyhtymää hoidettaessa kaikkien neuroleptivalmisteiden käyttö on lopetettava heti.

Vakavat ihoreaktiot

Yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS) on raportoitu tsiprasidonialtistuksen yhteydessä. DRESS koostuu kolmen tai useamman seuraavan oireen yhdistelmästä: ihoreaktio (kuten ihottuma tai ekfoliativinen dermatiitti), eosinofilia, kuume, lymfadenopatia ja yksi tai useampi systeeminen komplikaatio kuten hepatiitti, nefriitti, pneumoniitti, myokardiitti ja perikardiitti.

Muita vakavia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin syndroomaa, on raportoitu tsiprasidonialtistuksen yhteydessä.

Vakavat ihoreaktiot ovat joskus kuolemaan johtavia. Jos vakavia ihoreaktioita ilmenee, tsiprasidonin käyttö on lopetettava.

Sydän- ja verisuonisairaudet

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole ollut mukana riittävästi sydän- ja verisuonisairauksia sairastavia potilaita. Siksi lihakseen annettavan tsiprasidonin turvallisuutta käytössä ei ole vahvistettu (ks. kohta 4.3).

Verenpaine

Huimaus, takykardia ja ortostaattinen hypotensio eivät ole epätavallisia potilailla tsiprasidonin lihakseen annon jälkeen. Yksittäistapauksissa on ilmoitettu myös verenpaineen kohoamista. Varovaisuutta tulee noudattaa, erityisesti hoidettaessa muita kuin vuodepotilaita.

Tardiivi dyskinesia

Tsiprasidoni voi pitkäaikaishoidon jälkeen aiheuttaa tardiivia dyskinesiaa ja muita hitaasti ilmeneviä ekstrapyramidaalioireita. Jos tardiivin dyskinesian merkkejä ja oireita ilmaantuu, on harkittava tsiprasidoniannoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista.

Kaatumiset

Tsiprasidoni voi aiheuttaa uneliaisuutta, heitehuimausta, posturaalista hypotensiota ja kävelyhäiriöitä, jotka voivat johtaa kaatumisiin. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa riskipotilaita ja pienemmän alkuannoksen käyttöä tulisi harkita (esim. iäkkäät ja huonokuntoiset potilaat) (ks. kohta 4.2).

Kouristukset

Varovaisuutta suositellaan hoidettaessa potilaita, joilla on aiemmin ollut kouristuskohtauksia.

Maksan vajaatoiminta

Kokemuksia vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole, ja siksi varovaisuutta on noudatettava tsiprasidonin käytössä tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Aivoverisuonitapahtumien suurentunut riski dementiapotilailla

Aivoverisuoniin liittyvien haittatapahtumien riski noin kolminkertaistui satunnaistetuissa ja lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa dementiapotilaille annettiin epätyypillisiä neuroleptejä. Suurentuneen riskin mekanismeja ei tunneta. Riskin suureneminen on mahdollista myös muita neuroleptejä käytettäessä ja muissa potilasryhmissä. Varovaisuutta on noudatettava Zeldox-valmisteen käytössä, jos potilaalla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

Lisääntynyt kuolleisuus iäkkäillä dementiaa sairastavilla henkilöillä

Tulokset kahdesta suuresta seuranta-tutkimuksesta osoittivat, että antipsykooteilla hoidettavilla iäkkäillä, dementiaa sairastavilla henkilöillä on hieman kohonnut kuolleisuusriski ja/tai mahdollisesti haitallisten aivoverisuonitapahtumien riski verrattuna niihin, joita ei hoideta. Tiedot eivät ole riittäviä riskin suuruuden tarkkaan arviointiin ja syy kohonneeseen riskiin on tuntematon.

Zeldox-valmistetta ei ole hyväksytty dementiaan liittyvien käytöshäiriöiden hoitoon.

Laskimotromboembolia

Laskimotukoksia (VTE) on raportoitu antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä. Koska antipsykooteilla hoidettavilla potilailla usein on hankittuja laskimotukoksille altistavia riskitekijöitä, kaikki mahdolliset riskitekijät on tunnistettava ennen tsiprasidonihoidon aloittamista sekä hoidon aikana, ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on suoritettava.

Priapismi

Priapismia on raportoitu antipsykoottisten lääkkeiden, mukaan lukien tsiprasidonin, käytön yhteydessä. Kuten muillakin psykkisiin toimintoihin vaikuttavilla lääkkeillä tämä haittavaikutus ei näyttänyt olevan annoksesta riippuvainen eikä se korreloinut hoidon keston kanssa.

Markkinoille tulon jälkeen saadut kuolleisuutta koskevat raportit

Kuten muitakin lihakseen annettavia psykoosilääkkeitä käytettäessä myös tsiprasidonin antoon lihakseen on liittynyt kuolemantapauksia. Tapaukset ovat yleensä ilmenneet potilailla, joilla on useita samanaikaisia riskitekijöitä. Vaikka syy-yhteyttä ei ole vahvistettu, tsiprasidonia on annettava varoen lihakseen.

Zeldox sisältää natriumia

Zeldox sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) millilitrassa käyttövalmista injektio-liuosta. Vähänatriumista ruokavaliota noudattaville potilaille voidaan kertoa tämän lääkevalmisteen olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tsiprasidonin ja muiden QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden välillä ei ole tehty farmakokineettisiä eikä farmakodynaamisia tutkimuksia. Tsiprasidonin ja näiden lääkevalmisteiden additiivista vaikutusta ei voida poissulkea, ja siksi tsiprasidonia ei saa antaa QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden kanssa. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkevalmisteet, arseeni, halofantriini, levometadyyliasettaatti, mesoridatsiini, tioridatsiini, pimotsidi, sparfloksasiini, gatifloksasiini, moksifloksasiini, dolasetronimesilaatti, meflokiini, sertindoli ja sisapridi (ks. kohta 4.3).

Keskushermostoon vaikuttavat lääkevalmisteet/alkoholi

Tsiprasidonin ensisijaiset vaikutukset huomioon ottaen varovaisuutta on noudatettava, jos tsiprasidonia käytetään yhdessä jonkin muun keskushermostoon vaikuttavan lääkevalmisteen tai alkoholin kanssa.

Tsiprasidonin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Kaikki yhteisvaikutustutkimukset on tehty suun kautta annettavalla tsiprasidonilla.

Dekstrometorfaanilla tehdyssä *in vivo* -tutkimuksessa ei havaittu merkittävää CYP2D6:n estoa plasman tsiprasidonipitoisuuksilla, jotka olivat 50 % pienemmät kuin pitoisuudet, jotka saavutettiin annostuksella 40 mg tsiprasidonia kahdesti vuorokaudessa. *In vitro* -tutkimusten tulokset osoittivat, että tsiprasidoni saattaa estää lievästi CYP2D6:n ja CYP3A4:n toimintaa. Tsiprasidoni ei kuitenkaan todennäköisesti vaikuta kliinisesti merkittävästi sellaisten lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan, jotka metaboloituvat edellä mainittujen sytokromi P450 -isoentsyymien välityksellä.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet: Tsiprasidonin anto ei muuttanut merkittävästi estrogeenin (etinyyliestradioli, CYP3A4:n substraatti) tai progesteronien farmakokinetiikkaa.

Litium: Samanaikainen tsiprasidonin anto ei vaikuttanut litiumin farmakokinetiikkaan.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset tsiprasidoniin

CYP3A4:n estäjä ketokonatsoli (400 mg/vrk) suurensi seerumin tsiprasidonipitoisuuksia alle 40 %. Seerumin s-metyyli-dihydrotsiprasidonipitoisuus suureni 55 % ja tsiprasidonisulfoksidipitoisuus 8 % tsiprasidonin oletetulla T_{max} -hetkellä. QTc-ajan pidentymistä entisestään ei todettu. Samanaikaisesti annettujen, potenttien CYP3A4:n estäjien aiheuttamat farmakokinetiikan muutokset eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkittäviä eikä annostusta siksi tarvitse muuttaa.

200 mg karbamatsepiinia kahdesti vuorokaudessa 21 vuorokauden ajan pienensi tsiprasidonialtistusta noin 35 %.

Antasidit: Aluminiumia ja magnesiumia sisältävien antasidien tai simetidiinin toistuva anto ruoan kanssa ei vaikuta tsiprasidonin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävästi.

Serotonergiset lääkevalmisteet

Yksittäistapauksissa on ilmoitettu serotoniinioireyhtymä, joka on liittynyt ajallisesti tsiprasidonihoidon yhdessä muiden serotonergisten lääkevalmisteiden (kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien) kanssa (ks. kohta 4.8). Serotoniinioireyhtymän tunnusmerkkejä voivat olla sekavuus, agitaatio, kuume, hikoilu, ataksia, hyperrefleksia, myoklonus ja ripuli.

Proteiineihin sitoutuminen

Tsiprasidoni sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin. Varfariini ja propranololi, jotka ovat voimakkaasti proteiineihin sitoutuvia lääkeaineita, eivät muuttaneet tsiprasidonin sitoutumista plasman proteiineihin *in vitro*. Tsiprasidoni ei myöskään vaikuttanut näiden lääkeaineiden sitoutumiseen ihmisen plasman proteiineihin. Tämän takia tsiprasidonin aiheuttamasta syrjäyttämisestä aiheutuvat mahdolliset yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa ovat epätodennäköisiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Tsiprasidonilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa on todettu lisääntymiseen liittyviä haittavaikutuksia vain annoksilla, jotka olivat emolle toksisia ja/tai sedatoivia. Teratogeenisuudesta ei ole näyttöä (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Raskaana oleville naisille ei ole tehty yhtään tutkimusta. Koska raskaudenaikaisia käyttökokemuksia ihmisellä on rajoitetusti, tsiprasidonin käyttöä tällöin ei suositella, paitsi jos oletettu hyöty äidille arvioidaan suuremmaksi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

Psykoosilääkkeitä koskeva luokkavaroitus

Psykoosilääkkeille (myös Zeldox-valmisteelle) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio,

hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti.

Imetys

Rintaruokkiville naisille ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Yksittäisessä tapauselostuksessa todettiin, että tsiprasidonia oli havaittavissa rintamaidossa. Tsiprasidonia käyttävää potilasta on kehoitettava pidättäytymään rintaruokinnasta. Jos rintaruokkiva nainen tarvitsee tsiprasidonihoidon, rintaruokinta on lopetettava.

Hedelmällisyys

Tsiprasidonille altistuneille naisille ja miehille ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia.

Raskaudenehkäisy – Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä asianmukaista raskaudenehkäisymenetelmää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tsiprasidoni saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja vaikuttaa kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita. Potilaita, jotka saattavat ajaa autoa tai käyttää koneita, on varoitettava tästä asianmukaisesti.

4.8 Haittavaikutukset

Lihakseen annettava tsiprasidoni

Alla olevassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset, joilla oli mahdollinen, todennäköinen tai tuntematon yhteys tsiprasidoniin toisen ja kolmannen vaiheen tutkimuksissa. Yleisimmät reaktiot olivat pahoinvointi, sedaatio, heitehuimaus, kipu pistokohdassa, päänsärky ja uneliaisuus.

Kaikki haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin: *hyvin yleiset* ($\geq 1/10$), *yleiset* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *melko harvinaiset* ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), *harvinaiset* ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), *hyvin harvinaiset* ($< 1/10\,000$), *tuntematon* (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Seuraavassa luetellut haittavaikutukset voivat liittyä myös perussairauteen ja/tai samanaikaisiin lääkityksiin.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset $\geq 1/10$	Yleiset $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinaiset $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$	Harvinaiset $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Immuunijärjestelmä					Anafylaktinen reaktio, yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Ruokahaluttomuus		
Psyykkiset häiriöt		Kiihtyneisyys, unettomuus	Mania, psykoottinen häiriö, epäsosiaalinen käytös, nykimisoire.		Hypomania

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Hermosto		Dystonia, ekstrapyramidaalinen häiriö, akatisia, vapina, uneliaisuus, päänsärky, heitehuimaus, sedaatio	Pyörtyminen, dyskinesia, parkinsonismi, hammasratasjäykkyys, dysartria, dyspraksia, asentoon liittyvä heitehuimaus		Maligni neuroleptisyndrooma, serotoniinisyndrooma, kasvojen roikkuminen, tardiivi dyskinesia
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus		
Sydän		Takykardia	Bradykardia		Kääntyvien kärkien takykardia
Verisuonisto		Kohonnut verenpaine, alentunut verenpaine	Ortostaattinen hypotensio, kasvojen ja kaulan punoitus		Laskimoembolia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Laryngospasmi		
Ruoansulatuselimi- stö		Oksentelu, pahoinvointi, ummetus, suun kuivuminen	Ripuli, löysät ulosteet	Dysfagia	
Iho ja ihonalainen kudos			Liikahikoilu, ihottuma		Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihäsjäykkyys			
Munuaiset ja virtsatiet				Virtsaamisvaikeudet, Virtsanpidätyskyvyttömyys	Kastelu
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat					Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä
Sukupuolielimet ja rinnat			Priapismi		Galaktorrea
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Voimattomuus, injektiokohdan kipu, injektiokohdan polttelu, väsymys	Lääkkeen käytön lopettamisesta johtuvat vieroitusoireet, influenssaa muistuttava sairaus, epämiellyttävä tuntemus pistokohdassa, ärsytys pistokohdassa		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Tutkimukset			Alentunut verenpaine, kohonneet maksa-arvot		

Yleisimmät kardiovaskulaariset haittatapahtumat, joita kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin lihaksensisäisen tsiprasidonin kiinteillä annoksilla, olivat heitehuimaus (10 mg – 11 %, 20 mg – 12 %), sydämen tiheälyöntisyys (10 mg – 4 %, 20 mg – 4 %) ja asentoon liittyvä heitehuimaus (10 mg – 2 %, 20 mg – 2 %), ortostaattinen hypotensio (20 mg – 5 %) ja hypotensio (10 mg – 2 %).

Lihaksensisäisen tsiprasidoni-injektion todettiin ennen markkinoille tuloa tehdyissä kiinteän annoksen tutkimuksissa aiheuttavan kohonnutta verenpainetta 2,2 prosentilla 10 mg:aa saaneista potilaista ja 2,8 prosentilla 20 mg:aa saaneista potilaista.

Skitsofreniaa ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajaksoja koskeneissa lyhyt- ja pitkäkestoissa kliinisissä tsiprasidonitutkimuksissa toonis-klooniset kouristuskohtaukset ja hypotensio olivat melko harvinaisia: niitä esiintyi alle 1 %:lla tsiprasidonilla hoidetuista potilaista.

Tsiprasidoni pidentää QT-aikaa annoksen mukaan lievästi tai kohtalaisesti (ks. kohta 5.1). Kliinisissä skitsofreniatutkimuksissa saatujen EKG-tulosten mukaan QT-aika piteni 30–60 ms 12,3 prosentilla (976/7 941) tsiprasidonilla hoidetuista potilaista ja 7,5 prosentilla (73/975) lumelääkettä saaneista potilaista. QT-aika piteni yli 60 ms 1,6 prosentilla (128/7 941) tsiprasidonilla hoidetuista potilaista ja 1,2 prosentilla (12/975) lumelääkettä saaneista potilaista. QTc-ajan todettiin pidentyneen yli 500 millisekuntiin kolmella potilaalla 3 266:sta (0,1 %) tsiprasidoniryhmässä ja yhdellä potilaalla 538:sta (0,2 %) lumelääkeryhmässä. Samansuuntaisia löydöksiä havaittiin kliinisissä tutkimuksissa, jotka koskivat kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajaksoja.

Skitsofreniaa koskeneissa kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa prolaktiinitasot kohosivat joillakin tsiprasidonia ylläpitohoitona saaneilla potilailla mutta normalisuiivat useimmiten hoitoa keskeyttämättä. Prolaktiinitasojen noususta johtuvat mahdolliset kliiniset ilmenemismuodot (esim. gynekomastia ja rintojen suureneminen) olivat myös harvinaisia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kokemukset tsiprasidonin yliannostuksesta ovat vähäisiä. Suun kautta vahvistetusti saa tu suurin tsiprasidonin kerta-annos on 12 800 mg. Tällöin ilmoitettiin ekstrapyramidaalisia oireita ja QTc-ajan

piteneistä 446 ms:iin (ei sydämeen liittyviä jälkitauteja). Yleensä yliannostuksen jälkeen ilmoitetaan eniten ekstrapyramidaalisia oireita, uneliaisuutta, vapinaa ja ahdistuneisuutta.

Yliannostuksesta mahdollisesti aiheutuvat turtuminen, kouristuskohtaukset tai pään ja niskan dystoniset reaktiot saattavat aiheuttaa aspiraatoriskin oksennuttamisen yhteydessä. Kardiovaskulaarinen valvonta on aloitettava heti, ja siihen pitäisi kuulua jatkuva EKG-seuranta mahdollisten rytmihäiriöiden havaitsemiseksi. Tsiprasidonille ei ole mitään spesifistä vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: psykoosilääke, indolijohdokset, ATC-koodi: N05A E04

Tsiprasidonilla on suuri affiniteetti D2-dopamiinireseptoreihin ja vielä huomattavasti suurempi affiniteetti 5-HT-2A-serotoniinireseptoreihin. Reseptorin salpaus oli yli 80 % 5-HT-2A-serotoniinireseptoreissa ja yli 50 % D2-dopamiinireseptoreissa 12 tunnin kuluttua tsiprasidonin 40 mg kerta-annoksen jälkeen positroniemissiotomografialla (PET) mitattuna. Tsiprasidoni reagoi myös 5-HT-2C -, 5-HT-1D- ja 5-HT-1A-serotoniinireseptoreiden kanssa, ja sen affiniteetti niihin on yhtä suuri tai suurempi kuin D2-reseptoreihin. Tsiprasidonilla on kohtalainen affiniteetti serotoniinin ja noradrenaliinin neuronaalisiin transporttereihin. Tsiprasidonilla on kohtalainen affiniteetti H(1)-histamiini- ja alfa(1)-reseptoreihin mutta ei juuri mitään affiniteettia M(1)-muskariinireseptoreihin.

Tsiprasidonin on osoitettu olevan sekä 5-HT-2A-serotoniinireseptorin että D2-dopamiinireseptorin antagonistiksi. Sen antipsykoottisen vaikutuksen arvellaan välittyvän osittain näiden antagonististen vaikutusten kautta. Tsiprasidoni on myös voimakas 5-HT-2C- ja 5-HT-1D-reseptoreiden antagonistiksi, voimakas 5-HT-1A-reseptorin agonisti ja noradrenaliinin ja serotoniinin neuronaalisen takaisinoton estäjä.

Lisätietoja kliinisistä tutkimuksista

Lihaksensisäisen injektion ja sitä seuraavan suun kautta annetun hoidon turvallisuus ja siedettävyyden on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyn laajan turvallisuustutkimuksen tulokset:

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdystä yhden vuoden satunnaistetussa seurantatutkimuksessa, jossa oli mukana 18 239 skitsofreniapotilasta, oli tarkoituksena selvittää, liittyykö tsiprasidonin QT-aikaa pidentävä vaikutus lisääntyneeseen ei-itsemurhakuolleisuusriskiin. Tässä tutkimuksessa, joka toteutettiin tavanomaisen kliinisen käytännön mukaisesti, ei todettu eroa ei-itsemurhakuolleisuudessa (ensisijainen päätetapahtuma) tsiprasidoni- ja olantsapiinilääkitysten välillä. Tutkimuksessa ei myöskään todettu eroa toissijaisten päätetapahtumien määrissä (kokonaisuolleisuus, itsemurhakuolleisuus, äkkikuolemien määrä). Tsiprasidoni-ryhmässä havaittiin kuitenkin ei-merkittävä, lukumääräisesti suurempi kardiovaskulaarikuolleisuus. Tsiprasidoni-ryhmässä oli myös tilastollisesti enemmän sairaalahoitojaksoja, mikä johtui pääasiassa eroista psykiatrisen sairaalahoitojaksojen määrissä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Lihaksensisäisesti annetun tsiprasidonin biologinen hyötyosuus on 100 %. Lihakseen annetun kerta-annoksen jälkeen tsiprasidonin huippupitoisuus seerumissa ilmenee tyypillisesti noin 30–60 minuutin kuluttua annosta. Pitoisuudet suurenevat annoksesta riippuvaisesti, ja kolme päivää kestäneen lihaksensisäisen annon jälkeen on todettavissa vähäistä kertymistä elimistöön.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on noin 1,1 l/kg. Tsiprasidoni sitoutuu seerumin proteiineihin yli 99-prosenttisesti.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on kolmantena hoitopäivänä 8–10 tuntia. Laskimoon annetun tsiprasidonin terminaalinen puoliintumisaika on keskimäärin 6 tuntia. Laskimoon annetun tsiprasidonin puhdistuma on keskimäärin 5 ml/min/kg. Noin 20 % annoksesta erittyy virtsaan ja noin 66 % eliminoituu ulosteen mukana.

Suun kautta annettu tsiprasidoni metaboloituu laajasti, ja vain pieni määrä erittyy muuttumattomana virtsaan (< 1 %) tai ulosteisiin (< 4 %). Tsiprasidonin arvellaan eliminoituvan ensisijaisesti kolmen metaboliareitin kautta, ja siitä muodostuu neljä päämetaboliittia: bentsisotiatsolipiperatsiini (BITP) -sulfoksidi ja -sulfony, tsiprasidonisulfoksidi ja S-metyylihydrotsiprasidoni. Kaikesta seerumissa olevasta lääkeaineesta muuttumatonta tsiprasidonia on noin 44 %.

Tsiprasidonilla on kaksi pääasiallista metaboliareittiä: pelkistyminen ja metylaatio S-metyylihydrotsiprasidoniksi (osuus metaboliasta on noin 2/3) ja oksidatiivinen metabolia (osuus 1/3). Ihmisen maksan subzellulaarisilla fraktioilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että S-metyylihydrotsiprasidoni muodostuu kahdessa vaiheessa. Nämä tutkimukset osoittavat, että ensimmäinen vaihe käsittää pääasiassa glutationin välittämän kemiallisen pelkistymisreaktion sekä aldehydioksidiaan välittämän entsyymaattisen pelkistymisreaktion. Toisessa vaiheessa tapahtuu tiolimetyylitransferaasin välittämä metylaatio. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että CYP3A4 on pääasiallinen tsiprasidonin oksidatiivista metaboliaa katalysoiva P450-syrokromi ja että CYP1A2 mahdollisesti myötävaikuttaa vähän metaboliaan.

Tsiprasidonilla, S-metyylihydrotsiprasidonilla ja tsiprasidonisulfoksidilla on *in vitro* -tutkimuksissa ollut ominaisuuksia, jotka saattavat johtaa QTc-ajan pitenemiseen. S-metyylihydrotsiprasidoni eliminoituu pääasiassa sapen kautta ulosteeseen ja vähäisessä määrin CYP3A4:n katalysoiman metabolian kautta. Tsiprasidonisulfoksidi eliminoituu munuaisten ja CYP3A4:n katalysoiman sekundaarisen metabolian kautta.

Erityisryhmät

Suun kautta annetulla tsiprasidonilla hoidettujen potilaiden farmakokineettisessä seulonnassa ei paljastunut mitään merkittäviä farmakokineettisiä eroja tupakoivien ja tupakoimattomien välillä.

Suun kautta annetun tsiprasidonin farmakokineetikassa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä ikä- tai sukupuolieroja.

Koska munuaispuhdistuma ei vaikuta tsiprasidonin kokonaispuhdistumaan juuri lainkaan, on yhdenmukaista, ettei tsiprasidonialtistuksen havaittu suurenevan progressiivisesti, kun tsiprasidonia annettiin tutkimushenkilöille, joiden munuaistoiminnan aste vaihteli. Kun tsiprasidonia annettiin suun kautta 20 mg kahdesti vuorokaudessa seitsemän vuorokauden ajan, altistuminen tsiprasidonille oli lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min) sairastaneilla 146 %, keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 10–29 ml/min) sairastaneilla 87 % ja vaikeaa, dialyysihoitoa vaatinutta munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla 75 % terveiden tutkimushenkilöiden (kreatiniinipuhdistuma >70 ml/min) altistumisesta. Ei tiedetä, ovatko metaboliittien pitoisuudet seerumissa suurentuneet näillä potilailla.

Potilailla, joilla oli kirroosin aiheuttama lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh A tai B), suun kautta annetun tsiprasidonin pitoisuudet seerumissa olivat 30 % suuremmat ja terminaalinen puoliintumisaika noin 2 tuntia pitempi kuin normaaleilla potilailla. Ei tiedetä, miten maksan vajaatoiminta vaikuttaa seerumissa esiintyvien metaboliittien pitoisuuteen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suun kautta annettavan tsiprasidonin farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä. Tsiprasidoni ei ollut teratogeeninen rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa. Hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia ja poikasten painon alenemista todettiin annoksilla, jotka aiheuttivat emolle haittavaikutuksia, kuten painonnousun vähenemistä. Poikasten perinataalisen kuolleisuuden lisääntymistä ja toiminnallista kehityksen viivästymistä ilmeni sellaisilla emoilta mitatuilla plasman tsiprasidonipitoisuuksilla, jotka ekstrapoloituina ovat samaa luokkaa kuin hoitoannosten ihmiselle aiheuttamat enimmäispitoisuudet.

Parenteraalisella tsiprasidonilla tehdyissä tutkimuksissa ei tullut esiin haitallisia löydöksiä, joilla olisi merkitystä valmisteen kliinisen käytön kannalta.

Kaneille tehdyssä apuaineen (sulfobutyylieetteri- β -syklodekstriinatrium) teratologisessa tutkimuksessa havaittiin luustomuutoksia, mutta ei epämuodostumia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine: sulfobutyylieetteri- β -syklodekstriinatrium

Liutin: injektioneesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden tai liuottimien kanssa lukuun ottamatta kohdassa 6.6 mainittua injektioneesteisiin käytettävää vettä.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Käyttövalmis tuote on kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 24 tuntia enintään 25 °C:ssa ja 7 vuorokautta 2–8 °C:ssa. Mikrobiologisista syistä valmiste olisi kuitenkin käytettävä heti. Jos sitä ei käytetä heti, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Valmistetta ei tule normaalisti säilyttää yli 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei sitä ole saatettu käyttövalmiiksi kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä ulkopakkauksessa.

Ei saa jäättyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Tyyppin I piilasista tehty injektio-pullo, joka sisältää kuiva-ainetta (tsiprasidonimesilaattia). Injektio-pullo on sinetöity butyylikumisulkimella ja alumiinisella repäisysinettillä.

Tyyppin I piilasista tehty ampulli, joka sisältää liuottimen (injektioneesteisiin käytettävä vesi).

Pakkauskoko: yksi kotelo sisältää 1 injektiopullon ja 1 ampullin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Saata liuos käyttövalmiiksi lisäämällä pulloon (kuiva-aine) pakkauksessa mukana oleva 1,2 millilitraa injektionesteisiin käytettävää vettä (liuotin), jolloin pitoisuudeksi saadaan 20 mg tsiprasidonia yhtä millilitraa kohti. Ravista, kunnes kuiva-aine on liennut kokonaan. Käytä vain kirkasta liuosta, jossa ei näy partikkeleita. Vedä pullosta ruiskuun vain yksi annos (0,5 ml, joka vastaa 10 mg:aa tsiprasidonia, tai 1 ml, joka vastaa 20 mg:aa tsiprasidonia) ja hävitä loput.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

19738

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.12.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.8.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.5.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zeldox 20 mg/ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller ziprasidonmesilat motsvarande 20 mg ziprasidon. Efter beredning innehåller 1 ml injektionsvätska 20 mg ziprasidon.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Vitt till benvitt pulver

Klar färglös vätska

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ziprasidon injektionsvätska, lösning är indicerat för snabb kontroll av agiterade patienter med schizofreni, när peroral terapi inte är lämpligt, under maximalt tre på varandra följande dagar.

Behandling med ziprasidon injektionsvätska, lösning bör upphöra och peroralt ziprasidon initieras så snart det är kliniskt lämpligt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Endast för intramuskulär användning.

Intravenös administrering ska undvikas.

Behandling med den intramuskulära beredningsformen bör endast användas till patienter där en peroral behandling inte anses lämplig.

Vuxna

Den rekommenderade dosen är 10 mg, som vid behov kan ökas upp till en maximal dos på 40 mg per dag. Doser på 10 mg kan ges varannan timme. Vissa patienter kan behöva en initial dos på 20 mg som kan följas av ytterligare en dos på 10 mg efter 4 timmar. Därefter kan doser på 10 mg ges varannan timme upp till en maximal dos på 40 mg per dag. Intramuskulär administrering av ziprasidon under längre tid än tre på varandra följande dagar har inte studerats.

Om långtidsbehandling är indicerad ska peroral behandling med ziprasidonhydroklorid kapslar (maximal dos 80 mg 2 gånger dagligen) så snart som möjligt ersätta den intramuskulära behandlingen.

Äldre

Klinisk erfarenhet av intramuskulär behandling hos äldre patienter (> 65 år) är begränsad. Behandling med intramuskulär injektion rekommenderas inte till dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för barn under 18 år har inte fastställts.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ziprasidon intramuskulär injektion ska administreras med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Till patienter med leverinsufficiens bör en lägre dos övervägas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Anvisningar för beredning se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Känd förlängning av QT-intervallet. Kongenitalt långt QT-syndrom. Nyligen inträffad akut hjärtinfarkt. Okompenserad hjärtsvikt. Arytmier behandlade med klass IA och III antiarytmika.

Samtidig användning av läkemedel som förlänger QT-intervallet, t.ex. klass IA och III antiarytmika, arseniktrioxid, halofantrin, levometadylacetat, mesoridasin, tioridasin, pimoqid, sparfloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, dolasetronmesilat, meflokin, sertindol och cisaprid (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

QT-intervall

Ziprasidon förorsakar en mild till måttlig dosrelaterad förlängning av QT-intervallet (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Ziprasidon bör ej ges tillsammans med läkemedel som förlänger QT-intervallet (se avsnitt 4.3 och 4.5). Försiktighet bör iaktas hos patienter med signifikant bradykardi. Elektrolytstörningar såsom hypokalemi och hypomagnesemi ökar risken för maligna arytmier och bör korrigeras innan behandling med ziprasidon påbörjas. Om patienter med stabil hjärtsjukdom ska behandlas, rekommenderas en granskning av EKG innan medicinering med ziprasidon påbörjas.

Om hjärtsymtom, såsom palpitationer, yrsel, synkope eller kramper uppstår bör risken för en malign hjärtarytmi beaktas och en kardiell utredning, inklusive ett EKG, bör genomföras. Om QTc-intervallet är längre än 500 millisekunder rekommenderas att behandlingen avbryts (se avsnitt 4.3).

Efter lansering av produkten har sällsynta fall av torsade de pointes rapporterats hos patienter med multipla bidragande riskfaktorer som tagit ziprasidon.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för ziprasidon intramuskulär injektion för barn under 18 år har inte fastställts.

Äldre (> 65 år)

Äldre patienter har inte deltagit i kliniska prövningar i tillräckligt stort antal. Därför finns inga dosrekommendationer och intramuskulär behandling rekommenderas inte till dessa patienter.

Malignt neuroleptika syndrom (MNS)

MNS är ett sällsynt men potentiellt fatalt sjukdomstillstånd som har rapporterats i samband med antipsykotiska läkemedel, inklusive ziprasidon. Behandlingen av MNS ska omfatta omedelbart utsättande av alla antipsykotiska läkemedel.

Allvarliga hudreaktioner

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats vid exponering för ziprasidon. DRESS utgörs av en kombination av tre eller fler av följande: hudreaktioner (exempelvis utslag eller exfoliativ dermatit), eosinofili, feber, lymfadenopati och en eller flera systemiska komplikationer, exempelvis hepatit, nefrit, pneumonit, myokardit eller perikardit.

Andra allvarliga hudreaktioner, exempelvis Stevens-Johnsons syndrom, har rapporterats vid exponering för ziprasidon.

Allvarliga hudreaktioner kan i vissa fall vara livshotande. Avbryt behandling med ziprasidon om allvarliga hudreaktioner uppträder.

Kardiovaskulära sjukdomar

Patienter med kardiovaskulära sjukdomar har inte deltagit i kliniska prövningar i tillräckligt stort antal. Tillräcklig erfarenhet från behandling med den intramuskulära produkten saknas (se avsnitt 4.3).

Blodtryck

Yrsel, takykardi och postural hypotension är inte ovanligt hos patienter som får intramuskulär behandling med ziprasidon. Hypertension har observerats hos enstaka patienter. Försiktighet bör iakttagas, särskilt hos icke sängliggande patienter.

Tardiv dyskinesi

Ziprasidon kan orsaka tardiv dyskinesi och andra tardiva, extrapyramidala syndrom efter en lång tids behandling. Om tecken och symtom på tardiv dyskinesi visar sig bör man överväga att sänka dosen eller helt sätta ut ziprasidon.

Fallolyckor

Ziprasidon kan orsaka somnolens, yrsel, postural hypotension och gångsvårigheter, vilket kan leda till fallolyckor. Försiktighet ska iakttagas vid behandling av patienter med högre risk och en lägre startdos ska övervägas (t.ex. till äldre och försvagade patienter) (se avsnitt 4.2).

Kramper

Försiktighet bör iakttagas vid behandling av patienter med känd benägenhet för kramper.

Nedsatt leverfunktion

Erfarenheten hos patienter med svår leverinsufficiens är begränsad varför ziprasidon ska användas med försiktighet i denna grupp (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Ökad risk för cerebrovaskulära händelser hos dementa patienter

En cirka 3-faldig ökning av risken för cerebrovaskulära biverkningar har setts hos dementa patienter i randomiserade placebokontrollerade kliniska studier med vissa atypiska antipsykotika. Mekanismen bakom denna ökade risk är ej känd. En ökad risk kan ej uteslutas för andra antipsykotika eller andra patientgrupper. Zeldox bör användas med försiktighet till patienter med riskfaktorer för stroke.

Ökad mortalitet hos äldre patienter med demens

Data från två stora observationsstudier visade att äldre patienter med demens som behandlas med antipsykotika har en något ökad dödlighet och/eller potentiell risk för cerebrovasculära biverkningar jämfört med dem som inte behandlas. Tillgängliga data är otillräckliga för att ge en säker uppskattning av risken och orsaken till denna.

Zeldox är inte godkänt för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

Venös tromboembolism

Fall av venös trombo-embolisk sjukdom (VTE) har rapporterats för antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med ziprasidon och preventiva åtgärder bör insättas.

Priapism

Fall av priapism har rapporterats vid användning av antipsykotiska läkemedel, inklusive ziprasidon. Som hos andra antipsykotiska läkemedel verkar inte denna biverkan vara beroende av varken dosen eller behandlingslängden.

Rapporter om dödlighet efter lansering

I likhet med andra intramuskulära antipsykotiska läkemedel har dödsfall rapporterats vid användning av ziprasidon intramuskulärt, i allmänhet hos patienter med multipla riskfaktorer.

Även om ett orsakssamband inte har fastställts bör intramuskulärt ziprasidon användas med försiktighet.

Zeldox innehåller natrium

Zeldox innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml av beredd lösning för injektion. Patienter som står på en saltfattig kost kan informeras om att detta läkemedel är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska och farmakodynamiska studier av ziprasidon i kombination med andra läkemedel som förlänger QT-intervallet har ej utförts. En additiv effekt av ziprasidon och dessa läkemedel kan inte uteslutas. Ziprasidon bör därför ej ges tillsammans med läkemedel som förlänger QT-intervallet, t.ex. klass IA och III antiarytmika, arseniktrioxid, halofantrin, levometadylacetat, mesoridasin, tioridazin, pimozid, sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, dolasetronmesylat, meflokin, sertindol och cisaprid (se avsnitt 4.3).

CNS läkemedel/alkohol

Med tanke på ziprasidons primära effekter, bör försiktighet iaktas när det tas tillsammans med andra centralt verkande läkemedel och alkohol.

Ziprasidons inverkan på andra läkemedel

Alla interaktionsstudier har gjorts med ziprasidon peroral beredningsform.

En *in vivo* -studie med dextrometorfan visade ingen tydlig hämning av CYP2D6 vid plasmakoncentrationer som var 50 % lägre än de nivåer som uppnås efter 40 mg ziprasidon två gånger dagligen. *In vitro* data tyder på att ziprasidon skulle kunna vara en relativt svag hämmare av CYP2D6 och CYP3A4. Det är dock osannolikt att ziprasidon har en kliniskt relevant påverkan på farmakokinetiken hos läkemedel som metaboliseras av dessa isoformer av cytokrom P450.

Orala antikonceptionsmedel: Behandling med ziprasidon gav ingen signifikant förändring av farmakokinetiken för östrogen (etinylöstradiol, ett CYP3A4 substrat) eller progesteron.

Litium: Samtidig behandling med ziprasidon och litium visade ingen förändring av farmakokinetiken för litium.

Andra läkemedels inverkan på ziprasidon

CYP3A4-hämmaren ketokonazol (400 mg/dag) ökade serumkoncentrationerna av ziprasidon med < 40 %. Serumkoncentrationerna av S-metyldihydroziprasidon och ziprasidonsulfoxid, vid förväntat T_{max} för ziprasidon, ökade med 55 % respektive 8 %. Ingen ytterligare förlängning av QTc observerades. Förändringar i farmakokinetiken på grund av samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare är sannolikt inte av klinisk betydelse och dosjustering är därför ej nödvändigt.

Karbamazepinbehandling, 200 mg två gånger dagligen i 21 dagar, resulterade i en ca 35 %-ig minskning av ziprasidonexponeringen.

Antacida: Upprepade doser av antacida innehållande aluminium och magnesium eller av cimetidin har ingen klinisk relevant effekt på ziprasidons farmakokinetik vid samtidigt intag av föda.

Serotonerga läkemedel

Ett fåtal fall av serotonergt syndrom har rapporterats i samband med terapeutisk användning av ziprasidon i kombination med andra serotonerga läkemedel som SSRI (se avsnitt 4.8). Symtomen på serotonergt syndrom kan omfatta förvirring, agitation, feber, svettningar, ataxi, hyperreflexi, myoklonus och diarré.

Proteinbindning

Ziprasidon binder i hög grad till plasmaproteiner. Plasmaproteinbindningen av ziprasidon in vitro ändrades inte av warfarin eller propranolol, två läkemedel med höggradig proteinbindning. Ziprasidon förändrade inte heller bindningen av dessa läkemedel i human plasma. Läkemedelsinteraktion med ziprasidon på grund av förskjutning är därför inte sannolik.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Reproduktionstoxicitetsstudier med ziprasidon har visat effekter på reproduktionsprocessen, vid doser som medför toxisk påverkan på modern och/eller sederling. Det fanns inga tecken på teratogenicitet (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Inga studier har genomförts på gravida kvinnor. Eftersom erfarenheterna är begränsade hos människa, rekommenderas inte ziprasidon under graviditet, såvida inte den förväntade nyttan för modern väger tyngre än den potentiella risken för fostret.

Antipsykotisk klassmärkning

Hos nyfödda som exponerats för antipsykotiska läkemedel (inklusive Zeldox) under tredje trimestern av graviditeten finns det risker för biverkningar. Dessa omfattar extrapyramidala och/eller abstinensbesvär, och kan variera i svårighetsgrad och duration. Det har förekommit rapporter om agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, andnöd, eller ätstörning; nyfödda ska därför övervakas noggrant.

Amning

Det saknas adekvata och välkontrollerade studier på ammande kvinnor. En enstaka fallrapport har visat att ziprasidon kan detekteras i bröstmjölk. Patienterna ska rådas att inte amma om de tar ziprasidon. Om behandling är nödvändig bör man upphöra med amningen.

Fertilitet

Det saknas adekvata och välkontrollerade studier på kvinnor och män som exponeras för ziprasidon.

Preventivmedel – Fertila kvinnor som får ziprasidon ska rådas att använda en lämplig preventivmetod.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ziprasidon kan orsaka somnolens vilket skulle kunna påverka förmågan att köra bil eller hantera maskiner. Patienter som förväntas köra bil eller hantera maskiner ska uppmanas att iaktta försiktighet.

4.8 Biverkningar

Ziprasidon intramuskulär beredningsform

Tabellen nedan omfattar biverkningar med ett möjligt, troligt eller okänt samband med ziprasidonbehandling i fas 2/3 studier. De vanligast förekommande biverkningarna var illamående, sedation, yrsel, smärta vid injektionsstället, huvudvärk och somnolens.

Alla biverkningar anges efter organsystem och frekvens: *mycket vanliga* ($\geq 1/10$), *vanliga* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *mindre vanliga* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), *sällsynta* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), *mycket sällsynta* ($< 1/10\ 000$), *ingen känd frekvens* (*kan inte beräknas från tillgängliga data*).

Vissa av symtomen rapporterade som biverkningar kan vara symptom på underliggande sjukdom och/eller andra samtidigt intagna läkemedel.

Organsystem	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$ till $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet					Anafylaktisk reaktion, överkänslighet
Metabolism och nutrition			Minskad aptit		
Psykiska störningar		Agitation, insomni	Mani, psykotisk störning, antisocialt beteende, tics		Hypomani
Centrala och perifera nervsystemet		Dystoni, extrapyramidala störningar, akatasi, tremor, somnolens, huvudvärk, yrsel, sedation	Synkope, dyskinesi, parkinsonism, kuggghjulsstelhet, dysartri, dyspraxi, postural yrsel		Malignt neuroleptikasyndrom, serotonin syndrom, ansiktsförlamning, tardiv dyskinesi
Öron och balansorgan			Vertigo		
Hjärtat		Takykardi	Bradykardi		Torsade de pointes
Blodkärl		Hypertoni, hypotoni	Ortostatisk hypotoni, flush		Venös embolism
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Laryngospasm		
Magtarmkanalen		Kräkningar, illamående, förstoppning, muntorrhet	Diarré, lös avföring	Dysfagi	
Hud och subkutan vävnad			Hyperhidros, utslag		Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), angioödem
Muskuloskeletala systemet och		Muskelstelhet			

Organsystem	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000 till < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000 till < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
bindväv					
Njurar och urinvägar				Dysuri, urininkontinens	Enures
Graviditet, puerperium och perinatalperiod					Abstinensbesvär hos nyfödda
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Priapism		Galaktorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni, smärta på injektionsstället, brännande känsla vid injektionsstället, trötthet	Utsättningssyndrom, influensaliknande sjukdom, obehag på injektionsstället, irritation på injektionsstället		
Undersökningar			Sänkt blodtryck, förhöjda leverenzym		

De vanligaste kardiovaskulära biverkningarna som rapporterats i kliniska studier med fasta doser av ziprasidon givet intramuskulärt är: yrsel (10 mg – 11 %, 20 mg – 12 %), takykardi (10 mg – 4 %, 20 mg – 4 %) och postural yrsel (10 mg – 2 %, 20 mg – 2 %), ortostatisk hypotension (20 mg – 5 %) och hypotension (10 mg – 2 %).

I kliniska studier (före lansering) med fasta doser av ziprasidon givet intramuskulärt observerades hypertension hos 2,2 % av de patienter som fick 10 mg och hos 2,8 % av de patienter som fick 20 mg.

I kliniska korttids- och långtidsstudier av schizofreni och bipolär mani med ziprasidon var tonisk-kloniska kramper och hypotension mindre vanligt förekommande, färre än 1 % av ziprasidonbehandlade patienter drabbades.

Ziprasidon orsakar en mild till måttlig dosrelaterad förlängning av QT-intervallet (se avsnitt 5.1). I kliniska schizofrenistudier sågs en ökning på 30–60 millisekunder på 12,3 % (976/7 941) av de EKG-mätningar som gjordes på patienter behandlade med ziprasidon och 7,5 % (73/975) av de EKG-mätningar som gjordes på patienter behandlade med placebo. En förlängning på > 60 millisekunder sågs på 1,6 % (128/7 941) respektive 1,2 % (12/975) av de EKG-mätningar som gjordes på ziprasidon- respektive placebobehandlade patienter. En förlängning av QTc-intervallet över 500 millisekunder förekom hos 3 av totalt 3 266 (0,1 %) ziprasidonbehandlade patienter och hos 1 av totalt 538 (0,2 %) placebobehandlade patienter. Liknande resultat sågs i kliniska studier av bipolär mani.

I kliniska långtidsstudier av underhållsbehandling vid schizofreni var prolaktinnivåerna hos patienter som behandlades med ziprasidon ibland förhöjda. Hos de flesta patienter återgick nivåerna till normala värden utan att behandlingen avbröts. Kliniska manifestationer (exempelvis gynekomasti och bröstförstoring) var sällsynta.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering med ziprasidon. Den högsta dokumenterade intagna dosen av ziprasidon är 12 800 mg. I detta fall rapporterades extrapyramidala symtom och ett QTc-intervall på 446 msek (utan kardiell sequelae). Generellt är de vanligast rapporterade symtomen vid överdosering extrapyramidala symtom, somnolens, tremor och oro.

Vid överdosering finns risk för nedsatt vakenhet, kramper eller dystonier i huvud och hals vilket kan orsaka aspiration vid framkallad kräkning. Kardiovaskulär övervakning ska omedelbart påbörjas och ska inkludera EKG-övervakning för att eventuella arytmier ska kunna upptäckas. Det finns inte någon specifik antidot för ziprasidon.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, indolderivat, ATC-kod: N05AE04

Ziprasidon har hög affinitet till dopamin typ 2 (D2) receptorer och väsentligt högre affinitet till serotonin typ 2A (5-HT-2A) receptorer. Receptorblockaden, 12 timmar efter en enstaka peroral dos på 40 mg, var högre än 80 % för serotonin typ 2A och högre än 50 % för D2 mätt med positronemissionstomografi (PET). Ziprasidon påverkar också serotonin 5-HT-2C, 5-HT-1D, samt 5-HT-1A receptorer med en affinitet som är lika med eller högre än affiniteten till D2 receptorer. Ziprasidon har måttlig affinitet till neuronala serotonin- och noradrenalintransportörer. Ziprasidon visar måttlig affinitet till histamin H(1)- och alfa(1) receptorer. Ziprasidon visar en obetydlig affinitet för muskarin M(1) receptorer.

Ziprasidon har visat sig vara en antagonist vid både serotonin typ 2A (5-HT-2A)- och dopamin typ 2 (D2) receptorer. Den terapeutiska effekten antas till en del medieras av denna kombination av antagonistisk aktivitet. Ziprasidon är också en potent antagonist vid 5-HT-2C och 5-HT-1D receptorer, en potent agonist vid 5-HT-1A receptorn och hämmar neuronalt återupptag av noradrenalin och serotonin.

Ytterligare information om kliniska prövningar

I kliniska prövningar har säkerhet och tolerans för intramuskulär injektion och den därefter följande perorala behandlingen visats.

Resultat från en stor säkerhetsstudie genomförd efter lansering

I en randomiserad studie som genomfördes efter godkännande följdes 18 239 patienter under ett års tid för att fastställa om ziprasidons påverkan på QT-intervallet kan sammankopplas med en ökad risk för icke-självordsrelaterad dödlighet hos patienter med schizofreni. Denna studie, som genomfördes under normala förhållanden inom klinisk praxis, visade inte på någon skillnad i graden av icke-självordsrelaterad dödlighet mellan ziprasidon- och olanzapinbehandlade patienter (primär effektvariabel). Studien visade heller inte någon skillnad för de sekundära effektvariablerna: total mortalitet, antal självmord, antal fall av plötslig död. Däremot uppvisade studien bland sekundära effektvariabler en numeriskt högre, men ej statistiskt signifikant incidens av kardiovaskulär dödlighet hos ziprasidonbehandlade patienter. En statistiskt signifikant högre incidens av sjukhusinläggningar, framför allt beroende på skillnader i antalet psykiatriska sjukhusinläggningar, påvisades också hos ziprasidonbehandlade patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Biotillgänglighet för ziprasidon är 100 % vid intramuskulär administrering. Efter intramuskulär administrering av enstaka doser, infaller C_{\max} cirka 30–60 minuter efter dosering. Exponeringen ökar på ett dosrelaterat sätt och efter tre dagars intramuskulär dosering observeras ringa ackumulering.

Distribution

Distributionsvolymen är ca 1,1 liter/kg. Ziprasidon är proteinbundet till mer än 99 % i serum.

Biotransformering och elimination

Medelvärde för terminal halveringstid den tredje administreringsdagen låg mellan 8–10 timmar. Den genomsnittliga terminala halveringstiden för ziprasidon efter intravenös dosering är 6 timmar. Genomsnittlig clearance för ziprasidon som administrerats intravenöst är 5 ml/min/kg. Cirka 20 % av dosen utsöndras i urin, och cirka 66 % elimineras i feces.

Ziprasidon metaboliseras i stor utsträckning efter peroral administrering, och endast en liten mängd utsöndras i urinen (< 1 %) eller feces (< 4 %) som oförändrat läkemedel. Ziprasidon bryts i första hand ner via tre möjliga metabolismvägar som ger fyra huvudmetaboliter, benziso-tiazolylpiperasin (BITP) sulfoxid, BITP-sulfon, ziprasidonsulfoxid och S-metyldihydroziprasidon. Oförändrat ziprasidon utgör ungefär 44 % av totala mängden läkemedelsrelaterad substans i serum.

Ziprasidon metaboliseras huvudsakligen via två vägar: dels via reduktion och metylering för genering av S-metyldihydroziprasidon (2/3 av metabolismen) och dels via oxidativ metabolism (1/3 av metabolismen). *In vitro*-studier, där man använt humana subcellulära fraktioner från levern, tyder på att S-metyldihydroziprasidon uppnås efter två steg. Dessa studier tyder på att det första steget medieras primärt via kemisk reduktion av glutation samt via enzymatisk reduktion av aldehydoxidase. Det andra steget innebär metylering medierad av tiolmetyltransferas. *In vitro*-studier tyder på att CYP3A4 är det huvudsakliga cytokrom P450 som katalyserar oxidativ metabolism av ziprasidon, möjligen även med ett mindre bidrag från CYP1A2.

Ziprasidon, S-metyldihydroziprasidon och ziprasidonsulfoxid har, när de testats *in vitro*, egenskaper som kan förutsäga en QTc-förlängande effekt.

S-metyldihydroziprasidon utsöndras huvudsakligen i feces troligtvis via gallvägarna, med ett mindre bidrag från CYP3A4 katalyserad metabolism. Ziprasidonsulfoxiden elimineras via renal utsöndring och genom sekundär metabolism katalyserad av CYP3A4.

Särskilda patientgrupper

Farmakokinetisk screening av patienter som fått peroral behandling har inte påvisat några relevanta farmakokinetiska skillnader mellan rökare och icke-rökare.

Det finns inga kliniskt relevanta ålders- eller könsskillnader i farmakokinetiken för ziprasidon efter peroral administrering.

I enlighet med att renalt clearance bidrar väldigt lite till totalt clearance sågs inga progressiva öknings av ziprasidonexponeringen vid administrering till patienter med varierande njurfunktion. Exponeringen hos patienter med mild (kreatininclearance 30–60 ml/min), måttlig (kreatininclearance 10–29 ml/min) och svår njursvikt (dialyskrävande) var 146 %, 87 % och 75 % av exponeringen hos friska patienter (kreatininclearance > 70 ml/min) efter peroral administrering av 20 mg två gånger dagligen i sju dagar. Det är okänt huruvida serumkoncentrationerna av metaboliterna är förhöjda hos dessa patienter.

Vid mild till måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh A eller B), orsakad av cirros, var serumkoncentrationerna efter oral administrering 30 % högre och terminal halveringstid cirka 2 timmar längre än hos normala patienter. Effekterna av leversjukdom på metaboliternas farmakokinetik är ej kända.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och karcinogenicitet vid peroral ziprasidon behandling visade inte några särskilda risker för människa. I reproduktionsstudier på råttor och kaniner har ziprasidon inte visat några tecken på teratogenicitet. Negativa effekter på fertilitet och minskad vikt hos ungar observerades vid doser som förorsakade maternal toxicitet i form av minskad viktökning. Ökad perinatal dödlighet och försenad funktionell utveckling hos ungar skedde vid plasmakoncentrationer hos modern som extrapolerade är i nivå med maximala koncentrationer hos människor vid terapeutiska doser.

I studier med parenteralt ziprasidon visades inga negativa fynd som är relevanta vid klinisk användning av produkten.

I en teratologisk studie på kanin med hjälpämnet (sulfobutyl-beta-cyklodextrinnatrium) observerades skelettförändringar, men inga missbildningar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnena

Pulver: sulfobutyleter-beta-cyklodextrinnatrium (SBECD)

Vätska: vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel eller spädningsvätskor förutom det vatten för injektionsvätskor som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet för produkten i färdigblandat skick har visats för 24 timmar vid högst 25 °C och 7 dagar vid 2–8 °C. Emellertid rekommenderas ur mikrobiologisk synvinkel att den färdigblandade produkten används direkt. Om den färdigblandade produkten inte används direkt, är förvaringstid och omständigheterna före användning användarens ansvar. Förvaringstiden ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C, om inte spädningsvätskan har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvara injektionsflaskorna i ytterförpackningen.

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av flintglas typ I som innehåller pulver (ziprasidonmesilat). Injektionsflaskorna försluts med lyofila butylgummiproppar och lätt avtagbar aluminiumförslutning.

Ampuller av flintglas typ I som innehåller vätska (vatten för injektionsvätskor).

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska och en ampull per kartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Innehållet i injektionsflaskan (pulvret) ska beredas genom tillsats av 1,2 ml av bifogat vatten för injektionsvätskor (vätska), vilket ger en koncentration på 20 mg ziprasidon per ml. Blandningen skakas tills allt pulver lösts. Endast klara lösningar utan synliga partiklar ska användas. Endast en dos (0,5 ml motsvarande 10 mg ziprasidon eller 1 ml motsvarande 20 mg ziprasidon) ska tas ur varje injektionsflaska och återstoden kastas.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

19738

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31.12.2004

Datum för den senaste förnyelsen: 1.8.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.5.2021