

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zeldox 20 mg kapseli, kova
Zeldox 40 mg kapseli, kova
Zeldox 60 mg kapseli, kova
Zeldox 80 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää tsiprasidonihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 20 mg, 40 mg, 60 mg tai 80 mg tsiprasidonia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 20 mg kapseli sisältää 66,1 mg laktoosimonohydraattia.
Yksi 40 mg kapseli sisältää 87,83 mg laktoosimonohydraattia.
Yksi 60 mg kapseli sisältää 131,74 mg laktoosimonohydraattia.
Yksi 80 mg kapseli sisältää 175,65 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

20 mg: koko 4, sininen/valkoinen kapseli, jossa merkinnät 'Pfizer' ja ZDX 20
40 mg: koko 4, sininen kapseli, jossa merkinnät 'Pfizer' ja ZDX 40
60 mg: koko 3, valkoinen kapseli, jossa merkinnät 'Pfizer' ja ZDX 60
80 mg: koko 2, sininen/valkoinen kapseli, jossa merkinnät 'Pfizer' ja ZDX 80

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tsiprasidonilla hoidetaan aikuisten skitsofreniaa.

Tsiprasidonilla hoidetaan aikuisten sekä 10–17-vuotiaiden lasten ja nuorten kaksisuuntaisen mielialahäiriön keskivaikeita maanisia tai sekamuotoisia sairausjaksoja (tehoa kaksisuuntaisen mielialahäiriön sairausjaksojen estossa ei ole osoitettu, ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suositusannos skitsofrenian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajakson akuutissa hoidossa on 40 mg kahdesti vuorokaudessa ruoan kanssa. Vuorokausiannoksen voi myöhemmin suurentaa potilaan

kliinisen tilan mukaan enintään 80 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Tarvittaessa suositeltuun enimmäisannokseen voi siirtyä jo kolmantena hoitopäivänä.

On erityisen tärkeää, ettei enimmäisannosta ylitetä, koska turvallisuusprofiilia yli 160 mg:n vuorokausiannoksilla ei ole varmistettu ja koska tsiprasidonini liittyy annoksesta riippuvainen QT-ajan piteneminen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Skitsofrenian ylläpito-hoidossa potilaalle tulee käyttää tsiprasidonin pienintä tehoavaa annosta; usein 20 mg kahdesti vuorokaudessa saattaa riittää.

Iäkkäät potilaat

Aloitussannosta ei yleensä tarvitse pienentää, mutta sitä tulee harkita vähintään 65-vuotiailla potilailla kliinisen tilan mukaan.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Annoksen pienentämistä on harkittava maksan vajaatoimintapotilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajaksot

Suositusannos kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajaksojen akuutissa hoidossa nuorille ja lapsille (10–17-vuotiaat) on 20 mg kerta-annos hoidon ensimmäisenä päivänä ruoan kanssa. Tämän jälkeen tsiprasidonin vuorokausiannos tulee jakaa kahteen annokseen, jotka otetaan ruoan kanssa. 1–2 viikon aikana vuorokausiannos nostetaan vaiheittain tavoiteannokseen 120–160 mg vuorokaudessa potilaille, joiden paino on ≥ 45 kg; ja tavoiteannokseen 60–80 mg vuorokaudessa potilaille, joiden paino on < 45 kg. Sen jälkeen vuorokausiannos säädetään potilaan kliinisen tilan mukaan annosvälille 80–160 mg vuorokaudessa potilaille, joiden paino on ≥ 45 kg; ja annosvälille 40–80 mg vuorokaudessa potilaille, joiden paino on < 45 kg. Kliinisessä tutkimuksessa oli mahdollinen myös annostelu, jossa aamuannos oli 20 mg tai 40 mg pienempi kuin ilta-annos (ks. kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2).

On erittäin tärkeää, että potilaan painoon perustuvaa enimmäisannosta ei ylitetä, koska turvallisuusprofiilia enimmäisvuorokausiannosta (160 mg vuorokaudessa lapsille ja nuorille, joiden paino on ≥ 45 kg, ja 80 mg vuorokaudessa lapsille ja nuorille, joiden paino on < 45 kg) suuremmalla annoksella ei ole varmistettu, ja tsiprasidonini liittyy annoksesta riippuva QT-ajan piteneminen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Skitsofrenia

Tsiprasidonin turvallisuudesta ja tehosta lasten ja nuorten skitsofrenian hoidossa ei ole tietoa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Antotapa

Suun kautta.

Kapselit otetaan ruuan kanssa ja niellään kokonaisina, eikä niitä saa pureskella, murskata tai avata etukäteen, koska se voi vaikuttaa lääkkeen imeytymiseen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Todettu pidentynyt QT-aika.

Synnynäinen 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, levometadyyliasetaatilla, mesoridatsiinilla, tioridatsiinilla, pimotsidilla, sparfloksasiinilla, gatifloksasiinilla, moksifloksasiinilla, dolasetronimesilaatilla, meflokiinilla, sertindolilla tai sisapridilla (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jotta tunnistettaisiin potilaat, joille tsiprasidonihoidoa ei suositella, on kartoitettava potilaan aiemmat sairaudet (myös suvussa esiintyneet sairaudet arvioitava) ja tehtävä hänelle fyysinen lääkärintarkastus (ks. kohta 4.3).

QT-aika

Tsiprasidoni pidentää QT-aikaa annoksen mukaan lievästi tai kohtalaisesti (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Sitä ei pidä 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, kierto huimausta, 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 samanaikaisia riskitekijöitä tsiprasidonihoidon aikana.

Pediatriset potilaat

Tsiprasidonin tehoa ja turvallisuutta lasten ja nuorten skitsofrenian hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1).

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

Yleisoreista 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.

Tardiivi dyskinesia

Tsiprasidoni voi pitkäaikaishoidon jälkeen aiheuttaa tardiivia dyskinesiaa ja muita hitaasti ilmeneviä ekstrapyramidaalioireita. Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden tiedetään olevan erityisen alttiita tämänkaltaisille oireille. Alttius näille oireille lisääntyy hoidon keston ja potilaan ikääntymisen myötä. 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).

Laktoosia sisältävät lääkevalmisteet

Kapselit sisältävät apuaineena laktoosia (ks. kohta 6.1). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Zeldox sisältää natriumia

Zeldox sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kova kapseli. Vähänatriumista ruokavaliota noudattaville potilaille voidaan kertoa tämän lääkevalmisteeseen olevan ”natriumiton”.

Aivoverisuonitapahtumien suurentunut riski dementiapotilailla

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

Lisääntynyt kuolleisuus iäkkäillä dementiaa sairastavilla henkilöillä

Tulokset kahdesta suuresta seurantatutkimuksesta 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.

Zeldoxia 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 tsiprasidonihoitoa aloittamista sekä hoidon aikana, ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on suoritettava.

Priapismi

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

Hyperprolaktinemia

Kuten muutkin D2-dopamiinireseptoreja antagonisoivat lääkkeet tsiprasidoni voi suurentaa prolaktiinipitoisuuksia. Prolaktiinipitoisuuksia kohottavien lääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu häiriöitä, esim. galaktorreaa, amenorreaa, gynekomastiaa ja impotenssia. Hypogonadismiin liittyvä pitkäkestoinen hyperprolaktinemia voi johtaa luuntiheyden vähenemiseen.

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 lääkkeiden kanssa. Tällaisia lääkeaineita ovat esimerkiksi ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, arseenitrioksidi, halofantriini, levometadyyliasetatti, mesoridatsiini, tiordatsiini, pimotsidi, sparfloksasiini, gatifloksasiini, moksifloksasiini, dolasetronimesilaatti, meflokiini, sertindoli ja sisapridi (ks. kohta 4.3).

Tsiprasidonin ja muiden lääkeaineiden välisistä yhteisvaikutuksista ei ole lapsille tehtyjä tutkimuksia.

Keskushermostoon vaikuttavat lääkevalmisteet/alkoholi

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

Tsiprasidonin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

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* -tutkimustulokset osoittavat, 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.

Koska sekä tsiprasidoniin että litiumiin liittyy sydämen johtumismuutoksia, näiden lääkeaineiden yhdistelmä voi aiheuttaa farmakodynaamisten yhteisvaikutusten, mukaan lukien rytmihäiriöiden, riskin. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa tsiprasidonin ja litiumin yhteiskäytön ei ole kuitenkaan osoitettu lisäävän kliinistä riskiä verrattuna litiumin käyttöön yksinään.

Saatavilla on rajoitetusti tietoa yhteislääkityksestä mielialalääkkeisiin kuuluvan karbamatsepiinin kanssa.

Tsiprasidonin farmakokineettinen yhteisvaikutus valproaatin kanssa on epätodennäköinen, koska näillä kahdella lääkeaineella ei ole yhteistä aineenvaihduntareittiä. Kun tutkimuksessa potilaille annettiin samanaikaisesti tsiprasidonia ja valproaattia, havaittiin, että valproaatin keskimääräinen pitoisuus oli samoissa terapeuttisissa rajoissa kuin annettaessa valproaattia lumelääkkeen kanssa.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset tsiprasidoniin

CYP3A4:n estäjä ketokonatsoli (400 mg/vrk), joka on myös P-glykoproteiinin (P-gp) estäjä, suurensi seerumin tsiprasidonipitoisuuksia alle 40 %. Seerumin s-metyyli-dihydrotsiprasidonipitoisuus suureni 55 % ja tsiprasidonisulfoksidipitoisuus 8 % tsiprasidonin oletetulla T_{max} -hetkellä. QTc-ajan pidentymistä

entisestäään ei todettu. Samanaikaisesti annettujen, potenttien CYP3A4:n estäjien aiheuttamat farmakokinetiikan muutokset eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkittäviä eikä annostusta siksi tarvitse muuttaa. *In vitro* -tiedot ja eläinkokeista saadut tiedot viittaavat siihen, että tsiprasidoni saattaa olla P-gp:n substraatti. Tämän havainnon merkitys ihmisille *in vivo* ei ole vielä tiedossa. Koska tsiprasidoni on CYP3A4:n substraatti ja koska CYP3A4:n ja P-gp:n induktio liittyvät toisiinsa, samanaikainen anto CYP3A4:n ja P-gp:n induktorien, kuten karbamatsepiinin, rifampisiinin ja mäkikuisman kanssa voisi pienentää tsiprasidonin pitoisuutta plasmassa.

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

Antasidit: Alumiinia 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 syrjäyttämistä aiheutuvat mahdolliset yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa ovat epätodennäköisiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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.

Antipsykoottisten lääkkeiden luokkavaikutus

Psykoosilääkkeille (myös tsiprasidonille) 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. Zeldoxia ei pidä käyttää raskauden aikana ellei sen käyttö ole aivan välttämätöntä. Jos lääkityksen keskeyttäminen raskauden ajaksi on tarpeen, käyttöä ei pidä lopettaa äkillisesti.

Imetys

Rintaruokkiville naisille ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Yksittäisessä tapausselostuksessa todettiin, että tsiprasidonia oli havaittavissa rintamaidossa. Tsiprasidonia saavaa potilasta on kehoitettava pidättäytymään rintaruokinnasta. Jos rintaruokkiva nainen tarvitsee tsiprasidonihoidoa, 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

Kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1) tsiprasidonia on annettu suun kautta noin 6 500 aikuiselle tutkimushenkilölle. Kliinisissä skitsofreniatutkimuksissa yleisimmät haittavaikutukset olivat unettomuus, uneliaisuus, päänsärky ja kiihtyneisyys. Kliinisissä tutkimuksissa, jotka koskivat kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajaksoja, yleisimmät haittavaikutukset olivat sedaatio, päänsärky ja uneliaisuus.

Alla olevassa taulukossa on haittavaikutukset, joita on ilmennyt kontrolloiduissa skitsofreniatutkimuksissa ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajakson tutkimuksissa.

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			Yliherkkyys	Anafylaktinen reaktio	
Infektiot		Nuha			
Veri ja imukudos				Lymfopenia, eosinofilia	
Umpieritys			Hyperprolaktinemia		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Ruokahalun lisääntyminen	Hypokalsemia	
Psykkiset häiriöt	Unettomuus	Mania, kiihtyneisyys, ahdistuneisuus, levottomuus	Paniikkikohtaus, painajaiset, hermostuneisuus, masennusoireet, heikentynyt libido	Hypomania, bradyfrenia, anorgasmia, tunneilmaisun latistuminen	

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	Uneliaisuus, päänsärky	Dystonia, ekstrapyramidaalinen häiriö, parkinsonismi, tardiivi dyskinesia, dyskinesia, hypertonia, akatisia, vapina, heitehuimaus, sedaatio	Pyörtyminen, grand mal -kohtaus, ataksia, akinesia, levottomat jalat, kävelyhäiriö, kuolaaminen, parestesia, hypestesia, dysartria, tarkkaavuushäiriö, liikaunisuus, letargia	Maligni neuroleptisyndrooma, serotoniinisyndrooma, kasvojen roikkuminen, pareesi	
Silmät		Näön hämärtyminen, näön heikentyminen	Okulogyriininen kriisi, valonarkuus, silmien kuivuminen	Heikkonäköisyys, silmien kutina	
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus, korvien soiminen, korvakipu		
Sydän		Takykardia	Sydämentykytys	Kääntyvien kärkien takykardia	
Verisuonisto		Kohonnut verenpaine	Hypertensiivinen kriisi, ortostaattinen hypotensio, hypotensio	Systolinen hypertensio, diastolinen hypertensio, labiili verenpaine	Laskimoembolia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Puristava tunne kurkussa, hengenahdistus, suunielun kipu	Laryngospasmi, hikka	
Ruoansulatuselimi- stö		Oksentelu, ripuli, pahoinvointi, ummetus, syljen liikaeritys, suun kuivuminen, dyspepsia	Dysfagia, mahatulehdus, gastroesofageaalinen refluksitauti, vatsavaiva, kielen sairaus, ilmavaivat	Löysä uloste	
Iho ja ihonalainen kudosis		Ihottuma	Nokkosihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, akne, hiustenlähtö	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), psoriasis, angioedeema, allerginen dermatiitti, kasvojen turvotus, eryteema, papulaarinen ihottuma, ihoärsytys	
Luusto, lihakset ja sidekudosis		Lihaskrampit	Tortikollis, lihasspasmit, raajakipu, tuki- ja liikuntaelimestön vaiva, niveljäykkyys	Leukalukko	

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)
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsanpidätyskyvyttömyys, virtsaamisvaikeudet	Virtsaumpi, kastelu	
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat				Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä	
Sukupuolielimet ja rinnat		Miehen seksuaalinen toimintahäiriö	Galaktorrea, gynekomastia, amenorrea	Priapismi, erektioiden lisääntyminen, erektiohäiriö	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume, kipu, voimattomuus, väsymys	Epämiellyttävä tuntemus rinnassa, jano	Kuumotus	
Tutkimukset		Painonlasku, painonnousu	Pidentynyt QT-aika sydänsähkökäyrässä, maksan toimintatestin poikkeava tulos	Veren laktatidehydrogenaasi kohonnut	

Skitsofreniaa ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajaksoja koskeneissa lyhyt- ja pitkäkestoisissa 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. QT_c-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 oireet (esim. gynekomastia ja rintojen suureneminen) olivat myös harvinaisia.

Pediatriset ja nuoret potilaat, joilla on kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajaksoja, ja nuoret, joilla on skitsofrenia.

Lumekontrolloidussa kaksisuuntaisen mielialahäiriön tutkimuksessa (10–17-vuotiailla) tavallisimmat haittavaikutukset (raportoitiin yli 10 %:lla potilaista) olivat sedaatio, uneliaisuus, päänsärky, väsymys, pahoinvointi ja heitehuimaus. Lumekontrolloidussa skitsofreniatutkimuksessa (13–17-vuotiailla) tavallisimmat haittavaikutukset (raportoitiin yli 10 %:lla potilaista) olivat uneliaisuus ja ekstrapyramidaalioireet. Haittavaikutusten yleisyys, tyyppi ja vaikeusaste olivat näillä potilailla yleisesti samanlaiset kuin aikuispotilailla, joiden kaksisuuntaista mielialahäiriötä tai skitsofreniaa on hoidettu tsiprasidonilla.

Pediatrisilla potilailla tehdyissä kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja skitsofrenian kliinisissä tutkimuksissa tsiprasidonin käyttöön yhdistyi annoksesta riippuva, lievä tai kohtalainen QT-ajan piteneminen samalla

tavalla kuin aikaisemmin on todettu aikuisilla potilailla. Toonis-kloonisia kouristuskohtauksia tai hypotensiota ei raportoitu pediatriassa potilailla tehdyissä kaksisuuntaisen mielialahäiriön lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 saatu suurin tsiprasidonin kerta-annos on 12 800 mg. Tällöin ilmoitettiin ekstrapyramidaalisia oireita ja QTc-ajan pitenemistä 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:n 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 hoitovaikutuksen 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.

Skitsofrenia

Vuoden kestäneessä tutkimuksessa tsiprasidoni säilytti tehokkaasti kliinisen paranemisen jatkohoidossa potilailla, joilla todettiin hoidon alussa hoitovaste: annos-vastesuhteesta ei saatu selvää näyttöä tsiprasidoniryhmissä. Tässä tutkimuksessa, jossa osalla potilaista oli sekä positiivisia että negatiivisia oireita, tsiprasidonin osoitettiin tehoavan hyvin sekä positiivisiin että negatiivisiin oireisiin.

Lyhytkestoisissa skitsofreniatutkimuksissa (4–6 vk) haittavaikutuksena ilmoitetun painonnousun ilmaantuvuus oli vähäistä ja täysin samaa luokkaa (0,4 %) sekä tsiprasidoni- että lumelääkeryhmissä. Vuoden kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa paino laski tsiprasidoniryhmissä 1–3 kg (mediaani) ja lumelääkeryhmässä 3 kg (mediaani).

Kaksoissokkoutetussa vertailevassa skitsofreniatutkimuksessa mitattiin metabolisia muuttujia, kuten painoa, insuliinin paastoarvoja, kokonaiskolesterolia, triglyseridejä ja insuliiniresistenssi-indeksiä (IR). Yksikään näistä metabolisista muuttujista ei muuttunut merkittävästi tsiprasidonia saaneilla potilailla lähtöarvoihin verrattuna.

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 (kokonaiskuolleisuus, 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.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajaksot

Tsiprasidonin teho aikuisten maniassa on osoitettu kahdessa kolmiviikkoisessa lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, joissa tsiprasidonia verrattiin lumelääkkeeseen, ja yhdessä 12-viikkoisessa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa tsiprasidonia verrattiin haloperidoliin ja lumelääkkeeseen. Näihin tutkimuksiin osallistui noin 850 potilasta, jotka täyttivät DSM-IV-kriteerit tyypin I kaksisuuntaisesta mielialahäiriöstä, jonka akuuttiin tai sekamuotoiseen maniajaksoon liittyi tai ei liittynyt psykoottisia piirteitä. Tutkimuksittain tarkasteltuna psykoottisia piirteitä lähtötilanteessa oli 49,7 %:lla, 34,7 %:lla ja 34,9 %:lla potilaista. Tehoa arvioitiin manian arviointiasteikolla (Mania Rating Scale, MRS). Kliinisen tilan vaikeusasteen arviointiasteikkoa (Clinical Global Impression Severity Scale, CGI-S) käytettiin näissä tutkimuksissa tehon mittaamisessa joko yhtenä ensisijaisena muuttujana tai ratkaisevana toissijaisena muuttujana. Kolmen viikon tutkimuksissa tsiprasidonihoidon (40–80 mg x 2/vrk, keskimääräinen vuorokausiannos 120 mg) paransi lumelääkkeeseen verrattuna sekä MRS- että CGI-S-pisteitä tilastollisesti merkittävästi viimeisellä käynnillä. Kahdentoista viikon tutkimuksessa haloperidolihoito (keskimääräinen vuorokausiannos 16 mg) vähensi MRS-pisteitä merkittävästi enemmän kuin tsiprasidoni (keskimääräinen vuorokausiannos 121 mg). Tsiprasidonin ja haloperidolin teho oli toisiinsa verrattavaa tarkasteltaessa niiden potilaiden osuuksia, joilla hoitovaste säilyi viikosta 3 viikkoon 12.

Tsiprasidonin tehoa (10–17-vuotiaiden) lasten ja nuorten tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa on tutkittu yhdessä neljä viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Siihen osallistui 237 avohoidossa tai sairaalahoitossa olevaa potilasta, jotka täyttivät DSM-IV-kriteerit tyypin I kaksisuuntaiselle mielialahäiriölle, jonka akuuttiin tai sekamuotoiseen maniajaksoon liittyi tai ei

liittynyt psykoottisia piirteitä, ja joilla lähtötilanteessa Y-MRS -pistemäärä oli ≥ 17 . Tässä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa verrattiin suun kautta annosteltavaa tsiprasidonia (yksilöllisesti sovitettu annos 80–160 mg vuorokaudessa jaettuna kahteen osaan [40–80 mg 2 kertaa vuorokaudessa] potilailla, joiden paino oli ≥ 45 kg; ja 40–80 mg vuorokaudessa [20–40 mg 2 kertaa vuorokaudessa] potilailla, joiden paino oli < 45 kg). Ensimmäisenä päivänä potilaat saivat 20 mg kerta-annoksen. Sen jälkeen vuorokausiannos (jaettuna kahteen annokseen) nostettiin vaiheittain 1–2 viikon aikana tavoiteannokseen 120–160 mg vuorokaudessa potilaille, joiden paino oli ≥ 45 kg; ja 60–80 mg vuorokaudessa potilaille, joiden paino oli < 45 kg. Annostelu, jossa aamuannos oli 20 mg tai 40 mg pienempi kuin iltannos, oli myös mahdollinen. Neljän viikon hoidon jälkeen tsiprasidonin teho oli lumehoitoa parempi, kun vastetta arvioitiin Y-MRS -kokonaispistemäärän avulla. Tässä kliinisessä tutkimuksessa keskimääräinen vuorokausiannos oli vähintään 45 kg painavilla potilailla 119 mg ja alle 45 kg painavilla potilailla 69 mg.

Pediatriset tutkimukset

Bipolaarinen mania

Tsiprasidonin turvallisuutta lasten ja nuorten hoidossa on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa, joissa 237 lasta tai nuorta (10–17-vuotiaita) sai lääkitystä bipolaariseen maniaan. Heistä yhteensä 31 tyyppin I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavaa hoidettiin suun kautta otettavalla tsiprasidonilla vähintään 180 vuorokauden ajan.

Neljä viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajaksoja sairastaville lapsi- ja nuorisopotilaille (10–17-vuotiaita), tsiprasidoni ja lumehoito eivät eronneet painon, paastoverensokerin, kokonaiskolesterolin, LDL-kolesterolin ja triglyseridien muutosten suhteen lähtötilanteeseen verrattuna.

Käytössä ei ole kaksoissokkoutettuja kliinisiä pitkäaikaistutkimuksia tsiprasidonin tehosta ja siedettävyydestä lapsille ja nuorille.

Tsiprasidonin tehoa mania-/masennusoireiden uusiutumisen estossa ei ole selvitetty kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa.

Skitsofrenia

Pediatrinen skitsofreniaohjelma oli lyhykestoinen, 6 viikon lumekontrolloitu tutkimus (A1281134), jota seurasi 26 viikon avoin jatkotutkimus (A1281135). Sen tarkoituksena oli selvittää suun kautta otettavan tsiprasidonin (40–80 mg 2 kertaa vuorokaudessa ruoan kanssa) tehoa, turvallisuutta ja siedettävyyttä pitkäaikaisen annon aikana 13–17-vuotiailla nuorilla tutkimushenkilöillä, joilla oli skitsofrenia. Pfizer lopetti Zeldoxia koskevan pediatrisen skitsofreniatutkimuksen tehon puuttumisen vuoksi (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tsiprasidonin toistuvassa annossa suun kautta ruoan kanssa seerumin huippupitoisuudet saavutetaan tavallisesti 6–8 tunnin kuluttua annostelusta. 20 mg:n annoksen absoluuttinen hyötyosuus on 60 % ruoan kanssa otettuna. Farmakokineettisten tutkimusten mukaan tsiprasidonin biologinen hyötyosuus suurenee jopa 100 %:iin ruoan yhteydessä nautittuna. Siksi tsiprasidoni suositellaan otettavaksi ruoan kanssa.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

Suun kautta otetun tsiprasidonin terminaalinen puoliintumisaika on keskimäärin 6,6 tuntia. Vakaa tila saavutetaan 1–3 vuorokaudessa. Laskimoon annetun tsiprasidonin puhdistuma on keskimäärin 5 ml/min/kg. Noin 20 % annoksesta erittyy virtsaan ja noin 66 % eliminoituu ulosteiden mukana.

Tsiprasidonin kinetiikka on lineaarista, kun se otetaan ruoan kanssa hoitoannosvälillä 40–80 mg kahdesti vuorokaudessa.

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

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

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

Erityisryhmät

Potilaiden farmakokineettisessä seulonnessa ei paljastunut merkittäviä farmakokineettisiä eroja tupakoivien ja tupakoimattomien välillä.

Tsiprasidonin farmakokinetikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä ikä- tai sukupuolieroja. Tsiprasidonin farmakokinetiikka oli 10–17-vuotiailla lapsi- ja nuorisopotilailla samanlaista kuin aikuisilla, kun erot potilaiden painoissa otettiin huomioon.

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 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

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 ekstrapoloituna ovat samaa luokkaa kuin hoitoannosten ihmiselle aiheuttamat enimmäispitoisuudet.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Laktoosimonohydraatti
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Magnesiumstearaatti

Kapselikuori

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Natriumlauryylisulfaatti (natriumdodekyylisulfaatti)
Indigotiini (E132) (vain 20 mg:n, 40 mg:n, 80 mg:n kapseleissa)

Painoväri

Sellakka
Propyleeniglykoli (E1520)
Ammoniumhydroksidi (E527)
Kaliumhydroksidi (E525)
Rautaoksidi, musta (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Läpipainopakkaukset

Tsiprasidonikapselit on pakattu alumiinifoliolla päällystettyihin Al/PVC/PVA-läpipainopakkauksiin, jotka ovat pahvikotelossa.

Pakkauskoost ovat: 14, 20, 30, 50, 56, 60 ja 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

19734 (20 mg), 19735 (40 mg), 19736 (60 mg), 19737 (80 mg)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.12.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.8.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.10.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zeldox 20 mg kapsel, hård
Zeldox 40 mg kapsel, hård
Zeldox 60 mg kapsel, hård
Zeldox 80 mg kapsel, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel innehåller ziprasidonhydrokloridmonohydrat motsvarande 20 mg, 40 mg, 60 mg eller 80 mg ziprasidon.

Hjälpämnen med känd effekt

En 20 mg kapsel innehåller 66,1 mg laktosmonohydrat.
En 40 mg kapsel innehåller 87,83 mg laktosmonohydrat.
En 60 mg kapsel innehåller 131,74 mg laktosmonohydrat.
En 80 mg kapsel innehåller 175,65 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

20 mg: storlek 4, blå/vit kapsel märkt med 'Pfizer' och ZDX 20
40 mg: storlek 4, blå kapsel märkt med 'Pfizer' och ZDX 40
60 mg: storlek 3, vit kapsel märkt med 'Pfizer' och ZDX 60
80 mg: storlek 2, blå/vit kapsel märkt med 'Pfizer' och ZDX 80

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ziprasidon är indicerat för behandling av schizofreni hos vuxna.

Ziprasidon är indicerat för behandling av medelsvåra maniska eller blandade sjukdomsepisoder vid bipolär sjukdom hos vuxna samt barn och ungdomar mellan 10 och 17 år (effekt på förebyggande av sjukdomsepisoder vid bipolär sjukdom har inte fastställts, se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos vid akut behandling av schizofreni och maniska episoder vid bipolär sjukdom är 40 mg två gånger per dygn i samband med måltid. Beroende på patientens kliniska status kan

dygnsdosen senare ökas upp till maximalt 80 mg två gånger per dygn. Vid behov kan man gå över till den maximalt rekommenderade dosen redan på behandlingens tredje dag.

Det är särskilt viktigt att inte överskrida den maximalt rekommenderade dosen då säkerhetsprofilen vid doser över 160 mg/dygn inte har fastställts och då ziprasidon kan orsaka en dosrelaterad förlängning av QT-intervallet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Vid underhållsbehandling av schizofreni ska patienten behandlas med lägsta effektiva dos av ziprasidon; i många fall kan 20 mg två gånger per dygn vara tillräckligt.

Äldre patienter

Vanligtvis behövs ingen lägre startdos, men detta bör övervägas till patienter som är 65 år eller äldre enligt klinisk status.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Till patienter med nedsatt leverfunktion ska en lägre dos övervägas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Manisk episod vid bipolär sjukdom

Rekommenderad dos vid akut behandling av manisk episod vid bipolär sjukdom hos barn och ungdomar (i åldern 10 till 17 år) är en engångsdos på 20 mg i samband med måltid på den första behandlingsdagen. Ziprasidons dygnsdos ska därefter fördelas i två doser som tas i samband med måltid. Inom 1-2 veckor titreras dygnsdosen upp till en måldos på 120-160 mg per dygn för patienter som väger ≥ 45 kg eller till en måldos på 60-80 mg per dygn för patienter som väger < 45 kg. Efter detta ska dygnsdosen anpassas enligt patientens kliniska status inom intervallet 80-160 mg per dygn för patienter som väger ≥ 45 kg eller inom intervallet 40-80 mg per dygn för patienter som väger < 45 kg. I en klinisk studie var även en dosering där morgondosen var 20 mg eller 40 mg lägre än kvällsdosen möjlig (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2).

Det är av särskild vikt att inte överstiga den viktbaserade rekommendationen för maximal dos då säkerhetsprofilen för doser som överstiger den maximala dygnsdosen (160 mg per dygn för barn och ungdomar som väger ≥ 45 kg och 80 mg för barn och ungdomar som väger < 45 kg) inte har säkerställts och ziprasidon kan leda till en dosrelaterad förlängning av QT-intervallet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Schizofreni

Det saknas data avseende säkerhet och effekt för ziprasidon för behandling av barn och ungdomar med schizofreni (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Administreringssätt

Oral användning.

Kapslarna tas i samband med måltid och ska sväljas hela. De får inte tuggas, krossas eller öppnas på förhand eftersom det kan påverka läkemedlets absorption.

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, mesoridazin, tioridazin, pimoqid, sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, dolasetronmesilat, meflokin, sertindol och cisaprid (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Anamnes (inklusive utvärdering av släktens sjukdomshistoria) och en fysisk läkarundersökning ska utföras för att identifiera de patienter till vilka ziprasidon inte rekommenderas (se avsnitt 4.3).

QT-intervall

Ziprasidon förorsakar en mild till måttlig dosrelaterad förlängning av QT-intervallet (se avsnitt 4.8 och 5.1). Ziprasidon ska inte ges tillsammans med läkemedel som förlänger QT-intervallet (se avsnitt 4.3 och 4.5). Försiktighet ska iaktas hos patienter med signifikant bradykardi. Elektrolytstörningar såsom hypokalemi och hypomagnesemi ökar risken för allvarliga arytmier och ska korrigeras innan behandling med ziprasidon påbörjas. Om en patient med stabil hjärtsjukdom ska behandlas, bör en EKG-undersökning övervägas innan behandling påbörjas.

Om hjärtsymtom, såsom palpitationer, yrsel, synkope eller krampanfall, uppstår ska risken för allvarliga hjärtarytmier beaktas och en kardiell utredning genomföras, med bl.a. EKG. Om QTc-intervallet är > 500 ms bör behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.3).

Några sällsynta fall av torsades de pointes har rapporterats hos patienter med multipla riskfaktorer under ziprasidonbehandlingen.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för ziprasidon för behandling av schizofreni hos barn och ungdomar har inte fastställts (se avsnitt 5.1).

Malignt neuroleptikasyndrom

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

Allvarliga hudreaktioner

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

Andra allvarliga hudreaktioner, såsom Stevens-Johnsons syndrom, har rapporterats vid ziprasidonexponering.

Allvarliga hudreaktioner kan i vissa fall vara fatala. Behandling med ziprasidon ska avbrytas om allvarliga hudreaktioner uppstår.

Tardiv dyskinesi

Ziprasidon kan vid långtidsbehandling orsaka tardiv dyskinesi och andra tardiva extrapyramidala symtom. Patienter med bipolär sjukdom är särskilt känsliga för denna typ av symtom. Predisposition för dessa symtom ökar vid längre behandlingstid och med ökad ålder. Om tecken eller symtom på tardiv dyskinesi uppstår ska man överväga att reducera ziprasidondosen eller avbryta behandlingen.

Fall

Ziprasidon kan orsaka sömnhet, svindel, postural hypotension och gångstörningar som kan leda till att man faller. Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med riskfaktorer och användning av lägre startdos ska övervägas (t.ex. äldre och patienter med dåligt allmäntillstånd) (se avsnitt 4.2).

Kramper

Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter som tidigare har haft krampanfall.

Nedsatt leverfunktion

Erfarenhet av behandling av patienter med svårt nedsatt leverfunktion saknas och därför ska försiktighet iaktas vid användning av ziprasidon i denna patientgrupp (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Läkemedel som innehåller laktos

Kapslarna innehåller laktos som hjälpämne (se avsnitt 6.1). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Zeldox innehåller natrium

Zeldox innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per hård kapsel. Till patienter som ordinerats natriumfattig kost kan meddelas att detta läkemedel är "natriumfritt".

Ökad risk för cerebrovasculära händelser hos dementa patienter

En cirka trefaldig ökning av risken för cerebrovasculära biverkningar sågs hos dementa patienter i randomiserade och placebokontrollerade kliniska studier med vissa atypiska antipsykotika. Mekanismen bakom denna ökade risk är inte känd. En ökad risk kan inte uteslutas för andra antipsykotika eller andra patientgrupper. Zeldox ska användas med försiktighet till patienter med riskfaktorer för stroke.

Ökad dödlighet hos äldre patienter med demens

Data från två stora observationsstudier visade att äldre patienter med demens som behandlas med antipsykotika har en något ökad risk för att dö och/eller eventuellt få cerebrovasculära biverkningar jämfört med dem som inte behandlas. Tillgängliga data är otillräckliga för att ge en säker uppskattning av riskens omfattning och orsaken till den ökade risken är okänd.

Zeldox är inte godkänt för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

Venös tromboemboli

Fall av venös tromboemboli (VTE) har rapporterats i samband med antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för venös tromboemboli ska alla tänkbara riskfaktorer identifieras före och under behandling med ziprasidon och preventiva åtgärder insättas.

Priapism

Fall av priapism har rapporterats vid användning av antipsykotiska läkemedel, inklusive ziprasidon. Som hos andra psykotropa läkemedel verkade inte denna biverkning vara dosberoende och korrelerade inte med behandlingens längd.

Hyperprolaktinemi

Ziprasidon kan som andra läkemedel som antagoniserar dopamin D2-receptorer, leda till ökade prolaktinnivåer. Störningar såsom galaktorré, amenorré, gynekomasti och impotens har rapporterats med prolaktinökande läkemedel. Långvarig hyperprolaktinemi associerad med hypogonadism kan leda till minskad bentäthet.

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 inte utförts. En additiv effekt av ziprasidon och dessa läkemedel kan inte uteslutas och därför ska ziprasidon inte ges tillsammans med läkemedel som förlänger QT-intervallet. Sådana läkemedel är t.ex. klass IA- och III-antiarytmika, arseniktrioxid, halofantrin, levometadylacetat, mesoridazin, tioridazin, pimozid, sparfloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, dolasetronmesilat, meflokin, sertindol och cisaprid (se avsnitt 4.3).

Inga interaktionsstudier av ziprasidon i kombination med andra läkemedel har utförts hos barn.

Centralt verkande läkemedel/alkohol

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

Ziprasidons inverkan på andra läkemedel

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 per dygn. *In vitro* -studiedata tyder på att ziprasidon skulle kunna vara en 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 cytokrom P450-isoenzymer.

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

Litium: Samtidig behandling med ziprasidon visade ingen förändring av farmakokinetiken för litium. Då både ziprasidon och litium kan orsaka kardiella överledningsrubbingar kan kombinationen av dessa läkemedel utgöra en risk för farmakodynamisk interaktion, inklusive risk för arytmier. Ingen ökad klinisk risk har dock setts med kombinationen ziprasidon och litium i kontrollerade kliniska studier, jämfört med enbart litium.

Det finns begränsat med data avseende samtidig administrering med den stämningsstabiliserande substansen karbamazepin.

En farmakokinetisk interaktion mellan ziprasidon och valproat är osannolik på grund av olika metaboliseringsvägar för de båda läkemedlen. I en studie gavs patienter samtidig behandling med ziprasidon och valproat och det konstaterades att medelkoncentrationen av valproat hölls inom samma terapeutiska nivå jämfört med då valproat gavs samtidigt med placebo.

Andra läkemedels inverkan på ziprasidon

CYP3A4-hämmaren ketokonazol (400 mg/dygn), som också är en hämmare av P-glykoprotein (P-gp), ökade serumkoncentrationerna av ziprasidon med under 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 inte nödvändigt. *In vitro* -data och data från djurstudier indikerar att ziprasidon kan vara ett P-gp-substrat. Relevansen för detta hos människa *in vivo* är ännu inte känd. Eftersom ziprasidon är ett CYP3A4-substrat och eftersom induktion av CYP3A4 och P-gp hänger

samman kan en samtidig administrering med CYP3A4- och P-gp-inducerare, såsom karbamazepin, rifampicin och johannesört, orsaka minskade plasmakoncentrationer av ziprasidon.

Behandling med karbamazepin, 200 mg två gånger dagligen i 21 dagar, minskade ziprasidonexponeringen cirka 35 %.

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

Serotonerga läkemedel

Ett fåtal fall av serotonergt syndrom har rapporterats med tidsmässigt samband med terapeutisk användning av ziprasidon i kombination med andra serotonerga läkemedel (såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare) (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 till humana plasmaproteiner. Läkemedelsinteraktion med ziprasidon på grund av förskjutning är därför inte sannolik.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Reproduktionstoxicitetsstudier har visat effekter på reproduktionsprocessen vid doser som medför toxisk påverkan på modern och/eller sedering. Det finns inga tecken på teratogenicitet (se avsnitt 5.3).

Graviditet

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

Klasseffekt av antipsykotika

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive ziprasidon) under graviditetens tredje trimester löper risk för extrapyramidala symtom och utsättningsymtom. Symtomens svårighetsgrad och duration kan variera efter födseln. Symtom hos nyfödda kan vara agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätstörningar. Nyfödda ska därför övervakas noga. Zeldox ska inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt. Om utsättning av läkemedlet är nödvändig under graviditet, ska detta inte göras abrupt.

Amning

Det har inte utförts adekvata och välkontrollerade studier på ammande kvinnor. I en enskild fallbeskrivning konstaterades att ziprasidon observerades i bröstmjolk. Patienter som får ziprasidon ska tillrådas att inte amma. Om ziprasidonbehandling är nödvändig ska amningen upphöra.

Fertilitet

Det har inte utförts adekvata och välkontrollerade studier på kvinnor och män som exponerats för ziprasidon.

Antikonception – Fertila kvinnor ska använda en lämplig antikonceptionsmetod.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ziprasidon kan orsaka sömnhighet och påverka förmågan att köra bil och använda maskiner. Patienter som förväntas köra bil eller hantera maskiner ska varnas på lämpligt sätt.

4.8 Biverkningar

Oralt administrerat ziprasidon har givits till cirka 6 500 vuxna försökspersoner i kliniska studier (se avsnitt 5.1). De vanligast förekommande biverkningarna i kliniska schizofrenistudier var sömnlöshet, sömnhighet, huvudvärk och agitation. I kliniska studier på maniska episoder vid bipolär sjukdom var de vanligaste biverkningarna sedation, huvudvärk och sömnhighet.

Tabellen nedan omfattar biverkningar som har förekommit i kontrollerade schizofrenistudier och i studier på maniska episoder vid bipolär sjukdom.

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)*.

Biverkningar som listas nedan kan också vara symtom på underliggande sjukdom och/eller andra samtidigt intagna läkemedel.

Organsystem	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet			Överkänslighet	Anafylaktisk reaktion	
Infektioner och infestationer		Snuva			
Blodet och lymfsystemet				Lymfopeni, eosinofili	
Endokrina systemet			Hyperprolaktinemi		
Metabolism och nutrition			Ökad aptit	Hypokalcemi	
Psykiska störningar	Sömnlöshet	Mani, agitation, ångest, rastlöshet	Panikångest, mardrömmar, nervositet, symtom på depression, nedsatt libido	Hypomani, bradyfreni, anorgasmi, emotionell avtrubning	
Centrala och perifera nervsystemet	Sömnhighet, huvudvärk	Dystoni, extrapyramidal störning, parkinsonism, tardiv dyskinesi, dyskinesi, hypertoni, akatisi, tremor, svindel, sedation	Svimning, grand mal-anfall, ataxi, akinesi, rastlösa ben, gångstörning, dregling, parestesi, hypestesi, dysartri, uppmärksamhetsstörning, hypersomni, letargi	Malignt neuroleptikasyndrom, serotonin syndrom, ansiktsförlamning, pares	
Ögon		Dimsyn, nedsatt syn	Okulogyr kris, fotofobi, torra ögon	Nedsatt synförmåga, ögonklåda	
Öron och balansorgan			Yrsel, tinnitus, öronsmärta		
Hjärtat		Takykardi	Hjärtklappning	Torsades de pointes	

Organsystem	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodkärl		Högt blodtryck	Hypertensiv kris, ortostatisk hypotension, hypotension	Systolisk hypertension, diastolisk hypertension, labilt blodtryck	Venös emboli
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Trånghets känsla i halsen, andnöd, orofaryngeal smärta	Laryngospasm, hicka	
Magtarmkanalen		Kräkning, diarré, illamående, förstoppning, hypersalivation, muntorrhet, dyspepsi	Dysfagi, gastrit, gastroesofageal refluxsjukdom, magbesvär, sjukdom i tunga, gasbesvär	Lös avföring	
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag	Urtikaria, makulopapulöst utslag, akne, hårfall	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), psoriasis, angioödem, allergisk dermatit, ansiktssvullnad, erytem, papulöst utslag, hudirritation	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelstelhet	Tortikollis, muskelspasmer, smärta i extremitet, besvär i stöd- och rörelseorganen, ledstelhet	Käkspärr	
Njurar och urinvägar			Urininkontinens, urineringssvårigheter	Urinretention, enures	
Graviditet, puerperium och perinatalperiod				Neonatalt utsättningsyndrom	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Sexuell dysfunktion hos män	Galaktorré, gynecomasti, amenorré	Priapism, ökad erektion, erektil dysfunktion	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Feber, smärta, asteni, trötthet	Obehagskänsla i bröstet, törst	Värmekänsla	
Undersökningar		Viktning, viktökning	Förlängt QT-intervall på EKG, avvikande resultat i leverfunktionstest	Ökning av laktatdehydrogenas i blodet	

I kliniska korttids- och långtidsstudier med ziprasidon vid schizofreni och maniska episoder vid bipolär sjukdom var tonisk-kloniska krampanfall och hypotension mindre vanligt förekommande: färre än 1 % av ziprasidonbehandlade patienter fick dessa.

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

I kliniska långtidsstudier vid schizofreni var prolaktinnivåerna förhöjda hos vissa patienter som fick underhållsbehandling med ziprasidon, men nivåerna återgick i de flesta fall till att vara normala utan att behandlingen avbröts. Möjliga kliniska symtom orsakade av förhöjda prolaktinnivåer (t.ex. gynekomasti och bröstförstoring) var också sällsynta.

Pediatrika och unga patienter med maniska episoder vid bipolär sjukdom och ungdomar med schizofreni

De vanligaste biverkningarna (rapporterades hos över 10 % av patienterna) i en placebokontrollerad studie vid bipolär sjukdom (patienter i åldern 10–17 år) var sedation, sömnhet, huvudvärk, trötthet, illamående och svindel. De vanligaste biverkningarna (rapporterades hos över 10 % av patienterna) i en placebokontrollerad studie vid schizofreni (patienter i åldern 13–17 år) var sömnhet och extrapyramidala symtom. Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar hos dessa patienter var i allmänhet lik den som rapporterats hos vuxna med bipolär sjukdom eller schizofreni som behandlats med ziprasidon.

Ziprasidon orsakade i pediatrika kliniska studier vid bipolär sjukdom och schizofreni, mild till måttlig dosrelaterad förlängning av QT-intervallet, liknande den som tidigare uppvisats hos vuxna. Tonisk-kloniska krampanfall eller hypotension rapporterades inte i de placebokontrollerade pediatrika studierna vid bipolär sjukdom.

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

Erfarenheterna av ziprasidon vid överdosering är begränsade. Den högsta dokumenterade oralt intagna engångsdosen av ziprasidon är 12 800 mg. I detta fall rapporterades extrapyramidala symtom och en förlängning av QT_c-intervallet till 446 ms (utan kardiella sviter). Generellt är de vanligast rapporterade symtomen vid överdosering extrapyramidala symtom, sömnhet, tremor och ångest.

Vid överdosering finns det risk för avtrubning, krampanfall eller dystonier i huvud och nacke, vilket kan försäkra aspirationsrisk vid framkallade kräkningar. Kardiovaskulär övervakning ska omedelbart påbörjas och ska inkludera kontinuerlig EKG-övervakning för att eventuella arytmier ska kunna upptäckas. Det finns inte någon specifik antidot mot ziprasidon.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: neuroleptika, indolderivat, ATC-kod: N05A E04

Ziprasidon har hög affinitet till D2-dopaminreceptorer och väsentligt högre affinitet till 5-HT-2A-serotoninreceptorer. Receptorblockaden, 12 timmar efter en engångsdos på 40 mg ziprasidon, var högre än 80 % för 5-HT-2A-serotoninreceptorer och högre än 50 % för D2-dopaminreceptorer mätt med positronemissionstomografi (PET). Ziprasidon reagerar även med 5-HT-2C-, 5-HT-1D- och 5-HT-1A-serotoninreceptorer med en affinitet som är lika stor eller högre än affiniteten till D2-receptorer. Ziprasidon har måttlig affinitet till neuronala serotonin- och noradrenalintransportörer. Ziprasidon visar måttlig affinitet till H(1)-histamin- och alfa(1)-receptorer, men en obetydlig affinitet till M(1)-muskarinreceptorer.

Ziprasidon har visat sig vara en antagonist vid både 5-HT-2A-serotoninreceptorer och D2-dopaminreceptorer. Den terapeutiska effekten antas till en del medieras av denna kombination av antagonistiska aktiviteter. Ziprasidon är också en potent antagonist vid 5-HT-2C- och 5-HT-1D-receptorer, en potent agonist vid 5-HT-1A-receptorer och hämmar neuronalt återupptag av noradrenalin och serotonin.

Ytterligare information om kliniska prövningar

Schizofreni

I en ett år lång studie var ziprasidon effektivt för att bibehålla den kliniska förbättringen vid underhållsbehandling av patienter som visat en initial respons: ett entydigt dos-respons-förhållande i ziprasidongrupperna sågs inte. I denna studie, som inkluderade patienter med både positiva och negativa symtom, visade ziprasidon god effekt på både positiva och negativa symtom.

Förekomsten av viktuppgång, som rapporterats som en biverkning i korttidsstudier (4-6 veckor) på schizofreni, var låg och identisk mellan ziprasidon- och placebobehandlade patienter (0,4 %). I en placebokontrollerad studie på ett år sågs en viktnedgång på 1-3 kg (medianvärde) hos ziprasidonbehandlade patienter jämfört med en viktnedgång på 3 kg (medianvärde) hos placebobehandlade patienter.

I en dubbelblind jämförande schizofrenistudie mättes metabola parametrar, såsom vikt, fasteinsulinvärden, total kolesterol, triglycerider och insulinresistensindex (IR). Hos patienter som fick ziprasidon observerades inga signifikanta förändringar från baslinjevärdet för någon av dessa metabola parametrar.

Resultat från en stor säkerhetsstudie genomförd efter godkännande för försäljning

I en randomiserad studie som genomfördes efter godkännande för försäljning följdes 18 239 patienter med schizofreni under ett års tid för att fastställa om ziprasidons påverkan på QT-intervallet kan sammankopplas med en ökad risk för icke-självordsrelaterad dödlighet. Denna studie, som genomfördes under normala förhållanden inom klinisk praxis, visade inte på någon skillnad i icke-självordsrelaterad dödlighet (primär effektvariabel) mellan ziprasidon- och olanzapinbehandlade patienter. Studien visade heller inte någon skillnad för de sekundära effektvariablerna (total mortalitet, mortalitet på grund av självmord, antal fall av plötslig död). Däremot sågs en icke-signifikant, numeriskt högre 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.

Manisk episod vid bipolär sjukdom

Ziprasidon har visats effektivt vid mani hos vuxna i två placebokontrollerade, dubbelblinda treveckorsstudier som jämförde ziprasidon med placebo och i en dubbelblind, tolvveckorsstudie som jämförde ziprasidon med haloperidol och placebo. Studierna inkluderade ungefär 850 patienter som uppnådde DSM-IV kriteriet för bipolär sjukdom typ I med en akut manisk eller blandad episod, med eller utan psykotiska inslag. Förekomsten av psykotiska inslag vid studiernas start var 49,7 %, 34,7 % eller 34,9 %. Effekten utvärderades med Mania Rating Scale (MRS). Bedömningskalan för svårighetsgrad av kliniskt tillstånd (Clinical Global Impression Severity, CGI-S) användes i dessa studier som effektmätning för antingen en av de primära effektvariablerna eller avgörande sekundär effektvariabel. I studier på tre veckor gav ziprasidonbehandling (40-80 mg x 2/dygn, medeldos 120 mg/dygn) statistiskt signifikant bättre poäng i både MRS och CGI-S jämfört med placebo vid sista besöket. I studien på tolv veckor gav behandling med haloperidol (medeldos 16 mg/dygn) en signifikant större reduktion av MRS-poäng jämfört med ziprasidon (medeldos 121 mg/dygn). Ziprasidon visade jämförbar effekt med haloperidol avseende andelen patienter som bibehöll ett behandlingsvar från vecka 3 till vecka 12.

Effekten av ziprasidon vid behandling av bipolär sjukdom typ I hos barn och ungdomar (10-17 år) utvärderades i en fyraveckors placebokontrollerad klinisk studie. I studien deltog 237 patienter i öppenvård eller sjukhusvård som uppfyllde DSM-IV-kriterier för bipolär sjukdom typ I med akuta maniska eller blandade episoder med eller utan psykotiska inslag och med Y-MRS-poäng ≥ 17 vid studiestart. I denna dubbelblinda placebokontrollerade kliniska studie jämfördes dosering av oralt intag av ziprasidon (individuellt anpassad dos 80-160 mg per dygn fördelat på två doser [40-80 mg två gånger per dygn] för patienter som vägde ≥ 45 kg; och 40-80 mg per dygn [20-40 mg två gånger per dygn] för patienter som vägde < 45 kg). På den första dagen gavs patienterna en engångsdos på 20 mg. Därefter titrerades dygnsdosen (fördelad på två doser) under 1-2 veckor till en måldos på 120-160 mg per dygn för patienter som vägde ≥ 45 kg och 60-80 mg per dygn för patienter som vägde < 45 kg. En dosering där morgondosen var 20 mg eller 40 mg lägre än kvällsdosen var också möjlig. Efter fyra veckors behandling var effekten av ziprasidon bättre än placebobehandlingens då svar bedömdes med hjälp av helhetspoäng i Y-MRS. I denna kliniska studie var medelvärde av dygnsdosen 119 mg och 69 mg hos patienter som vägde minst 45 kg respektive under 45 kg.

Pediatrika studier

Bipolär mani

Ziprasidons säkerhet vid behandling av barn och ungdomar har utvärderats i kliniska studier där 237 barn eller ungdomar (10-17 år) fick läkemedelsbehandling för bipolär mani. Sammanlagt 31 av dessa barn och ungdomar med bipolär sjukdom typ I fick behandling med ziprasidon oralt under minst 180 dygn.

I en klinisk fyraveckorsstudie för barn och ungdomar (10-17 år) med maniska episoder vid bipolär störning sågs inga skillnader mellan ziprasidon- och placebobehandlade patienter med avseende på kroppsvikt, fastblodsocker, totalkolesterol, LDL-kolesterol och triglyceridförändringar i förhållande till studiestart.

Inga dubbelblinda kliniska långtidsstudier vad gäller effekt och tolerabilitet av ziprasidon har utförts hos barn och ungdomar.

Det finns inga långtidsstudier som studerat effekten av ziprasidon avseende förebyggande av återfall av maniska/depressiva symtom.

Schizofreni

Det pediatrika schizofreniprogrammet var en kortvarig placebokontrollerad studie på 6 veckor (A1281134) som följdes av en öppen fortsättningsstudie på 26 veckor (A1281135). Dess syfte var att utreda effekt, säkerhet och tolerabilitet hos ziprasidon taget oralt (40-80 mg två gånger per dygn i samband med måltid) vid långtidsadministrering hos 13-17-åriga ungdomar med schizofreni. Pfizer avslutade den pediatrika schizofrenistudien angående Zeldox pga. avsaknad av effekt (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering av upprepade doser ziprasidon tillsammans med föda, uppnås maximala serumkoncentrationer vanligtvis 6-8 timmar efter doseringen. Den absoluta biotillgängligheten är 60 % mätt vid en dos på 20 mg ziprasidon intaget tillsammans med föda. Farmakokinetiska studier har visat att biotillgängligheten för ziprasidon ökar upp till 100 % vid samtidigt intag av föda. Det rekommenderas därför att ziprasidon tas i samband med måltid.

Distribution

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

Metabolism och eliminering

Den genomsnittliga terminala halveringstiden för ziprasidon efter peroral administrering är 6,6 timmar. Steady state nås inom 1-3 dygn. Genomsnittlig clearance för ziprasidon som administrerats intravenöst är 5 ml/min/kg. Cirka 20 % av dosen utsöndras i urin, medan cirka 66 % elimineras i feces.

Ziprasidon, intaget tillsammans med föda, uppvisar linjär kinetik inom det terapeutiska dosområdet 40-80 mg två gånger per dygn.

Ziprasidon metaboliseras i stor utsträckning efter peroral administrering och endast en liten mängd utsöndras i urinen (< 1 %) eller feces (< 4 %) som oförändrat ziprasidon. Ziprasidon förmodas i första hand elimineras via tre metabolismvägar som ger fyra huvudmetaboliter: bensisotiazolpiperazin (BITP)-sulfoxid och -sulfon, ziprasidonsulfoxid och S-metyldihydroziprasidon. Oförändrat ziprasidon utgör ungefär 44 % av den totala mängden läkemedelssubstans i serum.

Ziprasidon metaboliseras primärt via två vägar: dels reduktion och metylering för generering av S-metyldihydroziprasidon (svarar för cirka 2/3 av metabolismen) och oxidativ metabolism (svarar för 1/3). *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 omfattar huvudsakligen kemisk reduktion medierad av glutation samt enzymatisk reduktion medierad 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 elimineras huvudsakligen i feces via galla och med ett mindre bidrag från CYP3A4-katalyserad metabolism. Ziprasidonsulfoxid elimineras via renal utsöndring och genom sekundär metabolism katalyserad av CYP3A4.

Speciella patientgrupper

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

Det finns inga kliniskt relevanta ålders- eller könsskillnader i farmakokinetiken för ziprasidon. Ziprasidons farmakokinetik hos barn och ungdomar mellan 10 och 17 år var snarlik den hos vuxna efter att skillnader i kroppsvikt beaktats.

I enlighet med att renalt clearance bidrar väldigt lite till totalt clearance sågs inga progressiva öknings av ziprasidonexponeringen vid administrering till försökspersoner med varierande njurfunktion. Exponeringen hos patienter med mildt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-60 ml/min), måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 10-29 ml/min) och svårt nedsatt njurfunktion (dialyskrävande) var 146 %, 87 % respektive 75 % av exponeringen hos friska försökspersoner (kreatininclearance > 70 ml/min) efter peroral administrering av 20 mg två gånger per dygn 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 för ziprasidon efter oral administrering 30 % högre och den terminala halveringstiden cirka 2 timmar längre än hos patienter med normal funktion. Effekterna av nedsatt leverfunktion på metaboliternas koncentration i serum är inte kända.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse prekliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och karcinogenicitet 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 biverkningar hos modern såsom 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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Laktosmonohydrat

Pregelatiniserad majsstärkelse

Magnesiumstearat

Kapselskal

Gelatin

Titandioxid (E171)

Natriumlaurilsulfat (natriumdodecylsulfat)

Indigotin (E132) (endast i kapslar på 20 mg, 40 mg, 80 mg)

Tryckfärg

Shellack

Propylenglykol (E1520)

Ammoniumhydroxid (E527)

Kaliumhydroxid (E525)

Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar

Ziprasidonkapslarna är förpackade i en kartong innehållande Al/PVC/PVA-blistersförpackningar belagda med aluminiumfolie.

Förpackningsstorlekar: 14, 20, 30, 50, 56, 60 och 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

19734 (20 mg), 19735 (40 mg), 19736 (60 mg), 19737 (80 mg)

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

5.10.2021