

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-injektioliuoksella on lopetettava ja siirryttävä suun kautta annettavaan tsiprasidonihoitoon heti kun se on kliinisesti tarkoituksenmukaista.

4.2 Annostus ja antotapa

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 lääkemudosta on siirryttävä tsiprasidoni-hydrokloridikapseleihin (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).

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Tunnettu yliherkkyys tsiprasidonille tai 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, 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

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, kiertoaiheista, 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.

Lapset ja nuoret

Lihaksensisäisen tsiprasidoni-injektion turvallisuutta ja tehoa lapsilla ja nuorilla ei ole tutkittu.

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.

Sydän- ja verisuonisairaudet

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole ollut mukana riittävästi sydän- ja verisuonisairauksia sairastavia potilaita. Siksi lihaksensisäisen 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.

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 haattatapahtumien 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 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 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.

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 rytmihäiriölääkkeet, arseeni, halofantriini, levometadyyliasetatti, 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 lääkevalmisteiden 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 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. Siksi naisia, jotka ovat hedelmällisessä iässä ja saavat tsiprasidonia, on kehoitettava käyttämään asianmukaista ehkäisymenetelmää tsiprasidonihoidon aikana. Koska raskaudenaikaisia käyttökokemuksia ihmisellä on rajoitetusti, tsiprasidonin käyttöä tällöin ei suositella, paitsi jos oletettu hyöty äidille arvioidaan suuremmaksi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö tsiprasidoni äidinmaitoon. Tsiprasidonia käyttävä potilas ei saa imettää. Jos imettävä nainen tarvitsee tsiprasidonihoidon, imetys on lopetettava.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tsiprasidoni saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja vaikuttaa kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita. Todennäköisesti autoa ajavia tai koneita käyttäviä potilaita 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. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoidut muut haittavaikutukset on merkitty alla olevassa taulukossa kursivilla ja niiden esiintymistiheys on "tuntematon".

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* (ei voida arvioida käytettävissä olevasta aineistosta).

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

Elinjärjestelmä Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Melko harvinaiset	Ruokahaluttomuus.
Psyykkiset haitat	
Melko harvinaiset	Kiihtyneisyys, epäsosiaalinen käytös, psykoottinen häiriö, unettomuus, nykimisoire.
Tuntematon	Unettomuus, mania/hypomania.
Hermosto	
Yleiset	Akatisia, heitehuimaus, dystonia, päänsärky, sedaatio, uneliaisuus.
Melko harvinaiset	Hammasratasjäykkyys, asentoon liittyvä heitehuimaus, dysartria, dyskinesia, dyspraksia, parkinsonismi, vapina.
Tuntematon	Maligni neuroleptisyndrooma, serotoniinisyndrooma (ks. kohta 4.5), kasvojen roikkuminen.
Sydän	
Melko harvinaiset	Bradykardia, takykardia.
Tuntematon	Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4).
Kuulo- ja tasapainoelin	
Melko harvinaiset	Kiertohuimaus.
Verisuonisto	
Yleiset	Kohonnut verenpaine.
Melko harvinaiset	Kuumotus ja punoitus (flushing), ortostaattinen hypotensio.
Tuntematon	Pyörtyminen, laskimotromboembolia.
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	
Melko harvinaiset	Laryngospasmi.

Ruoansulatuselimistö	
Yleiset	Pahoinvointi, oksentelu.
Melko harvinaiset	Ummetus, ripuli, löysä uloste, suun kuivuminen.
Iho ja ihonalainen kudος	
Melko harvinaiset	Liikahikoilu.
Tuntematon	Yliherkkyys, angioedeema.
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleiset	Lihäsjäykkyys.
Munuaiset ja virtsatiet	
Harvinaiset	Virtsanpidätyskyvyttömyys, virtsaamisvaikeudet.
Tuntematon	Kastelu.
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon	Anafylaktinen reaktio.
Maksa ja sappi	
Melko harvinaiset	Kohonneet maksa-arvot.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleiset	Voimattomuus, polttelu ja kipu pistokohdassa.
Melko harvinaiset	Lääkkeen käytön lopettamisesta johtuvat vieroitusoireet, väsymys, influenssaa muistuttava sairaus, epämiellyttävä tuntemus pistokohdassa, ärsytys pistokohdassa.
Tutkimukset	
Melko harvinaiset	Verenpaineen aleneminen.

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.

Tsiprasidonikapselit

Kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1) tsiprasidonia on annettu suun kautta noin 6 500 tutkimushenkilölle. Kliinisissä skitsofreniatutkimuksissa yleisimmät haittavaikutukset olivat sedaatio ja akatisia. Kliinisissä tutkimuksissa, jotka koskivat kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajaksoja, yleisimmät haittavaikutukset olivat sedaatio, akatisia, ekstrapyramidaalinen häiriö ja heitehuimaus.

Alla olevassa taulukossa on yhdistetty haittavaikutukset, joita on ilmennyt lyhytkestoisissa (4–6 vk) skitsofreniatutkimuksissa, joissa käytettiin kiinteää annosta, ja lyhytkestoisissa (3 vk) kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajaksoja koskeneissa tutkimuksissa, joissa käytettiin muuttuvaa annosta. Näillä haittavaikutuksilla on todennäköinen tai mahdollinen yhteys tsiprasidonihoidon, ja niitä ilmeni tutkimuksissa enemmän tsiprasidonilla kuin lumelääkkeellä. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoidut muut haittavaikutukset on merkitty alla olevassa taulukossa kursivilla ja niiden esiintymistiheys on "tuntematon".

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* (ei voida arvioida käytettävissä olevasta aineistosta).

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

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Esiintymistiheys	
Infektiot	
Harvinaiset	Nuha.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Melko harvinaiset	Ruokahalun lisääntyminen.
Harvinaiset	Hypokalsemia.
Psyykkiset haitat	
Yleiset	Levottomuus.
Melko harvinaiset	Kiihtyneisyys, ahdistuneisuus, puristava tunne kurkussa, painajaiset.
Harvinaiset	Paniikkikohtaus, masennusoireet, bradylalia, tunneilmaisun latistuminen, anorgasmia.
Tuntematon	Unettomuus, mania/hypomania.
Hermosto	
Yleiset	Dystonia, akatisia, ekstrapyramidaalinen häiriö, parkinsonismi (mukaan lukien hammasratasjäykkyys, bradykinesia, hypokinesia), vapina, heitehuimaus, sedaatio, uneliaisuus, päänsärky.
Melko harvinaiset	Yleistyneet toonis-klooniset kouristuskohtaukset, tardiivi dyskinesia, kuolaaminen, ataksia, dysartria, okulogyyrinen kriisi, tarkkaavuushäiriö, liikaunisuus, hypestesia, tuntoharhat, letargia.
Harvinaiset	Torticollis, pareesi, akinesia, lisääntynyt lihasjänteys, levottomat jalat.
Tuntematon	Maligni neuroleptisyndrooma, serotoniinisyndrooma (ks. kohta 4.5), kasvojen roikkuminen.
Veri ja imukudos	
Harvinaiset	Lymfopenia, eosinofilia.
Sydän	
Melko harvinaiset	Sydämentykytys, takykardia.
Harvinaiset	EKG:ssa QTc-ajan pidentyminen.
Tuntematon	Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4).
Silmät	
Yleiset	Näön hämärtyminen.
Melko harvinaiset	Valonarkuus.
Harvinaiset	Heikkonäköisyys, näkökyvyn häiriö, silmien kutina, silmien kuivuminen.
Kuulo- ja tasapainoelin	
Melko harvinaiset	Kiertohuimaus, korvien soiminen.
Harvinaiset	Korvakipu.

Verisuonisto	
Melko harvinaiset	Hypertensiivinen kriisi, kohonnut verenpaine, ortostaattinen hypotensio, verenpaineen aleneminen.
Harvinaiset	Systolinen hypertensio, diastolinen hypertensio, labiili verenpaine.
Tuntematon	Pyörtyminen, laskimotromboembolia.
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinaiset	Hengenahdistus, kurkkukipu.
Harvinaiset	Hikka.
Ruoansulatuselimistö	
Yleiset	Pahoinvointi, oksentelu, ummetus, dyspepsia, suun kuivuminen, syljen liikaeritys.
Melko harvinaiset	Ripuli, dysfagia, mahatulehdus, maha-suolikanavan vaiva, kielen turvotus, kielen paksuneminen, ilmavaivat.
Harvinaiset	Gastroesofageaalinen refluksi, löysä uloste.
Iho ja ihonalainen kudosis	
Melko harvinaiset	Nokkosihottuma, ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, akne.
Harvinaiset	Psoriaasi, allerginen dermatiitti, hiustenlähtö, kasvojen turvotus, eryteema, papulaarinen ihottuma, ihoärsytys.
Tuntematon	Yliherkkyys, angioedeema.
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleiset	Tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys.
Melko harvinaiset	Tuki- ja liikuntaelimestön vaiva, lihaskramppi, raajakipu, niveljäykkyys.
Harvinaiset	Leukalukko.
Munuaiset ja virtsatiet	
Harvinaiset	Virtsanpidätyskyvyttömyys, virtsaamisvaikeudet.
Tuntematon	Kastelu.
Sukupuolielimet ja rinnat	
Harvinaiset	Erektiohäiriö, erektioiden lisääntyminen, galaktorrea, gynekomastia.
Tuntematon	Priapismi.
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon	Anafylaktinen reaktio.
Maksa ja sappi	
Melko harvinaiset	Kohonneet maksa-arvot.
Harvinaiset	Maksan toimintatestin poikkeava tulos
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleiset	Voimattomuus, väsymys.
Melko harvinaiset	Epämiellyttävä tuntemus rinnassa, epänormaali kävely, kipu, janontunne.
Harvinaiset	Kuume, kuumotus.

Tutkimukset

Harvinaiset

Veren laktaattidehydrogenaasi 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. 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 normaalistuivat useimmiten hoitoa keskeyttämättä. Prolaktiinitasojen noususta johtuvat mahdolliset kliiniset ilmenemismuodot (esim. gynekomastia ja rintojen suureneminen) olivat myös harvinaisia.

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: NO5A 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 neuronaliisiin 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 neuronaliinisen takaisinoton estäjä.

Lisätietoja kliinisistä tutkimuksista

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

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyn laajan turvallisuustutkimuksen tulokset:

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyssä 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 sairaalahoitajaksoja, mikä johtui pääasiassa eroista psykiatrisen sairaalahoitajaksojen 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 (BTP) -sulfoksidi ja -sulfoni, tsiprasidonisulfoksidi ja S-metyyli-dihydrotsiprasidoni. Kaikesta seerumissa olevasta lääkeaineesta muuttumatonta tsiprasidonia on noin 44 %.

In vivo -tutkimus viittaa siihen, että tsiprasidoni metaboloituu pääasiassa muuntumalla S-metyyli-dihydrotsiprasidoniksi. *In vitro* -tutkimusten mukaan tämä metaboliitti syntyy aldehydioksideasin katalysoimassa pelkistymisreaktiassa, jota seuraa S-metylaatio. Tsiprasidoni metaboloituu myös hapettumalla pääasiassa CYP3A4:n välityksellä, mahdollisesti myös CYP1A2:n kautta.

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

Eritysryhmät:

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

Suun kautta annetun tsiprasidonin farmakokinetiikassa 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, geenitoksisuutta 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 (sulfobutyyli- β -syklodekstriinatrium) teratologisessa tutkimuksessa havaittiin luustomuutoksia, mutta ei epämuodostumia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine: sulfobutyylietteri- β -syklodekstriinatrium

Liuotin: 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 Kestoaika

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:ää 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 jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

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

Pakkauskoko: yksi kotelo sisältää 1 injektiopullon ja 1 ampullin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

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 liuennut 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

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

19738

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.12.2004/1.8.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.2.2011