

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:

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

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 tsiprasidoniin 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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Lapset ja nuoret

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 tsiprasidoniin liittyy annoksesta riippuva QT-ajan piteneminen.

Skitsofrenia:

Tsiprasidonin turvallisuudesta ja tehosta lasten ja nuorten skitsofrenian hoidossa ei ole tietoa.

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

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 tule antaa samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, jotka tunnetusti pidentävät QT-aikaa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Varovaisuutta on noudatettava potilaille, 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, kiertoahuimausta, 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.

Lapset ja nuoret

Tsiprasidonin tehoa ja turvallisuutta lasten ja nuorten skitsofrenian hoidossa ei ole tutkittu.

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.

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.

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 laktoosimonohydraattia (ks. kohta 6.1). Siksi tätä valmistetta ei tulisi antaa potilaille, joilla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä sairauksista: galaktoosi-intoleranssi, laktaasin puutos tai glukoosin tai galaktoosin imeytymishäiriö.

Aivoverisuonitapahtumien suurentunut riski dementiapotilailla

Aivoverisuoniin liittyvien häiritäapahtumien 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 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 tsiprasidonihoidon 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 lääkkeiden kanssa. Tällaisia lääkeaineita ovat esimerkiksi ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, arseenitrioksidi, halofantriini, levometadyyliasetatti, mesoridatsiini, tioridatsiini, 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.

Saatavilla on rajoitetusti tietoa yhteislääkityksestä mielialalääkkeisiin kuuluvien karbamatsepiinin ja valproaatin kanssa.

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 %.

Saatavilla ei ole tietoja yhteislääkityksestä valproaatin kanssa.

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 syrjäyttämistä aiheutuvat mahdolliset yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa ovat epätodennäköisiä.

4.6 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. 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, erittyykö 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

Kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1) tsiprasidonia on annettu suun kautta noin 6 500 aikuiselle 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 kurssiivilla 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 samanaikaisesti lääkkityksiin.

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

Tuntematon	verenpaine. 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 kudος	
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 pitkäkestoissa kliinisissä tsiprasidonitutkimuksissa toonis-klooniset kouristuskohtaukset ja hypotensio olivat melko harvinaisia: niitä esiintyi alle 1 %:lla tsiprasidonilla hoidetuista potilaista.

Tsiprasidoni pidentää QT-aikaa annoksen mukaan lievästi tai kohtalaisesti (ks. kohta 5.1). Kliinisissä skitsofreniatutkimuksissa saatujen EKG-tulosten mukaan QT-aika piteni 30–60 ms 12,3 prosentilla (976/7 941) tsiprasidonilla hoidetuista potilaista ja 7,5 prosentilla (73/975) lumelääkettä saaneista potilaista. QT-aika piteni yli 60 ms 1,6 prosentilla (128/7 941) tsiprasidonilla hoidetuista potilaista ja 1,2 prosentilla (12/975) lumelääkettä saaneista potilaista. 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 normaalistuiivat useimmiten hoitoa keskeyttämättä. Prolaktiinitasojen noususta johtuvat mahdolliset kliiniset oireet (esim. gynekomastia ja rintojen suureneminen) olivat myös harvinaisia.

Lapset ja nuoret, joilla on kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajaksoja

Suun kautta otettavaa tsiprasidonia on kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1) saanut 267 lasta tai nuorta, joilla oli kaksisuuntainen mielialahäiriö. Lumekontrolloidussa tutkimuksessa tavallisimmat haittavaikutukset (yleisyys yli 10 %:lla potilaista) olivat: sedaatio, uneliaisuus, päänsärky, väsymys ja pahoinvointi. Haittavaikutusten yleisyys, tyyppi ja vaikeusaste olivat näillä potilailla yleisesti samanlaiset kuin aikuispotilailla, joiden kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajaksoja on hoidettu tsiprasidonilla.

Kliinisessä tutkimuksessa lapsille ja nuorille, tsiprasidonin käyttö oli annoksesta riippuvasti yhteydessä lievään tai kohtalaiseen QT-ajan pitenemiseen samalla tavalla kuin aikaisemmin on todettu aikuisilla potilailla. Toonis-kloonisia kouristuskohtauksia tai hypotensiota ei raportoitu lapsille ja nuorille tehdyissä lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

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 QT_c-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: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 affiniteettiä 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.

Lisätietoja kliinisistä tutkimuksista

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 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 (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 tsiprasidonihoido (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 tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa on tutkittu yhdessä neljä viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Siihen osallistui 237 avohoidossa tai sairaalahoidossa olevaa potilasta, jotka täyttivät DSM-IV-kriteerit tyyppin 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 vaihteittain 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 ilta-annos, 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.

Tsiprasidonin turvallisuutta lasten ja nuorten hoidossa on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa, joissa 267 lasta tai nuorta (10-17 -vuotiaita) sai lääkitystä bipolaariseen maniaan. Heistä yhteensä 82 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.

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 tilaa 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 -sulfony, tsiprasidonisulfoksidi ja S-metyyli-dihydrotsiprasidoni. Kaikesta seerumissa olevasta lääkeaineesta muuttumatonta tsiprasidonia on noin 44 %.

In vivo -tutkimus viittaa siihen, että tsiprasidoni metaboloituu pääasiassa muuntamalla S-metyyli-dihydrotsiprasidoniksi. *In vitro* -tutkimusten mukaan tämä metaboliitti syntyy aldehydioksidiaasin 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.

Erityisryhmät

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

Tsiprasidonin farmakokinetiikassa 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, 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.

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

Etyylialkoholi, vedetön

Isopropyylialkoholi

n-butyylialkoholi

Propyleeniglykoli

Puhdistettu vesi

Ammoniumhydroksidi

Kaliumhydroksidi

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 pakkauskoot

Läpipainopakkaukset

Tsiprasidonikapselit on pakattu alumiinifoliolla päällystettyihin Al/PVC/PA-läpipainopakkausihin, jotka ovat pahvikotelossa.

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

Tablettipurkit

Tsiprasidonikapselit on pakattu HDPE-purkkeihin, joissa on 100 kapselia ja kuivausainetta.

Tablettipurkin kaksiosainen, lapsiturvallinen kierrekorkki on polypropyleeniä. Purkit on voitu sulkea myös lämpösinetillä, jolloin niissä ei ole kuivausainetta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy

Tietokuja 4

00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.12.2004/1.8.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.2.2011