

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Valkoinen tai lähes valkoinen jauhe.

Kirkas, väritön liuotin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Vain lihakseen.

Antoa laskimoon on vältettävä.

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

##### *Aikuiset*

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

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

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Pediatriset potilaat*

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

#### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

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

Katso käyttöönvalmistusohjeet kohdasta 6.6.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Samanaikainen hoito QT-aikaa pidentävillä lääkevalmisteilla, kuten ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeillä, arseenitrioksidilla, halofantriinilla, 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, 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 sekoittavia riskitekijöitä tsiprasidonihoidon aikana.

### *Pediatriset potilaat*

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

### *Iäkkäät potilaat (> 65-vuotiaat)*

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

### *Maligni neuroleptioireyhtymä*

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

### *Vakavat ihoreaktiot*

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

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

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

### *Sydän- ja verisuonisairaudet*

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

### *Verenpaine*

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

### *Tardiivi dyskinesia*

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

### *Kaatumiset*

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

### *Kouristukset*

Varovaisuutta suositellaan hoidettaessa potilaita, joilla on aiemmin ollut kouristuskohtauksia.

### *Maksan vajaatoiminta*

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

### *Aivoverisuonitapahtumien suurentunut riski dementiapotilailla*

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

#### *Lisääntynyt kuolleisuus iäkkäillä dementiaa sairastavilla henkilöillä*

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

Zeldox-valmistetta ei ole hyväksytty dementiaan liittyvien käytöshäiriöiden hoitoon.

#### *Laskimotromboembolia*

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

#### *Priapismi*

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

#### *Markkinoille tulon jälkeen saadut kuolleisuutta koskevat raportit*

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

#### *Zeldox sisältää natriumia*

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Tsiprasidonin ja muiden QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden välillä ei ole tehty farmakokineettisiä eikä farmakodynaamisia tutkimuksia. Tsiprasidonin ja näiden lääkevalmisteiden additiivista vaikutusta ei voida poissulkea, ja siksi tsiprasidonia ei saa antaa QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden kanssa. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkevalmisteet, arseeni, halofantriini, 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 lääkevalmisteen tai alkoholin kanssa.

#### *Tsiprasidonin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin*

Kaikki yhteisvaikutustutkimukset on tehty suun kautta annettavalla tsiprasidonilla.

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

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

Litium: Samanaikainen tsiprasidonin anto ei vaikuttanut litiumin farmakokinetiikkaan.

#### *Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset tsiprasidoniin*

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

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

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

#### *Serotonergiset lääkevalmisteet*

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

#### *Proteiineihin sitoutuminen*

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

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

#### *Raskaus*

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

#### *Psykoosilääkkeitä koskeva luokkavaroitus*

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

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

#### *Imetys*

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

#### *Hedelmällisyys*

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

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### *Lihakseen annettava tsiprasidoni*

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

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

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

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

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

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

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

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

Skitsofreniaa ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajaksoja koskeneissa lyhyt- ja 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 normalisuiivat useimmiten hoitoa keskeyttämättä. Prolaktiinitasojen noususta johtuvat mahdolliset kliiniset ilmenemismuodot (esim. gynekomastia ja rintojen suureneminen) olivat myös harvinaisia.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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



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

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

#### *Lisätietoja kliinisistä tutkimuksista*

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

#### *Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyn laajan turvallisuustutkimuksen tulokset:*

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdystä yhden vuoden satunnaistetussa seurantatutkimuksessa, jossa oli mukana 18 239 skitsofreniapotilasta, oli tarkoituksena selvittää, liittyykö tsiprasidonin QT-aikaa pidentävä vaikutus lisääntyneeseen ei-itsemurhakuolleisuusriskiin. Tässä tutkimuksessa, joka toteutettiin tavanomaisen kliinisen käytännön mukaisesti, ei todettu eroa ei-itsemurhakuolleisuudessa (ensisijainen päätetapahtuma) tsiprasidoni- ja olantsapiinilääkitysten välillä. Tutkimuksessa ei myöskään todettu eroa toissijaisten päätetapahtumien määrissä (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.

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### *Imeytyminen*

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

### *Jakautuminen*

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

### *Biotransformaatio ja eliminaatio*

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

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

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

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

### *Erityisryhmät*

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

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

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

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

Kaneille tehdyssä apuaineen (sulfobutyryli- $\beta$ -syklodekstriinatrium) teratologisessa tutkimuksessa havaittiin luustomuutoksia, mutta ei epämuodostumia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Kuiva-aine: sulfobutyrylieetteri- $\beta$ -syklodekstriinatrium

Liutin: injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

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

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä ulkopakkauksessa.

Ei saa jäättyä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko**

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

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

Pakkauskoko: yksi kotelo sisältää 1 injektiopullon ja 1 ampullin.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Saata liuos käyttövalmiiksi lisäämällä pulloon (kuiva-aine) pakkauksessa mukana oleva 1,2 millilitraa injektionesteisiin käytettävää vettä (liuotin), jolloin pitoisuudeksi saadaan 20 mg tsiprasidonia yhtä millilitraa kohti. Ravista, kunnes kuiva-aine on 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**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.12.2004  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.8.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.7.2020